

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE HARADA

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION
ANATOMO-CLINIQUE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Mars 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude PINGAULT

Née le 15 Février 1938, à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1963

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE HARADA

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION
ANATOMO-CLINIQUE)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Mars 1963

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude PINGAULT

Née le 15 Février 1938, à MONTCEAU-LES-MINES (Saône-et-Loire)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gaillon, 42

1963



CULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
Doyen M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseurs MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND,
MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

Physiologie A MM.	HERMANN.	Parasitologie et pathologie exotique MM.	COUDERT.
Clinique urologique	CIBERT.	Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	MOUNIER- KUHN.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Bey- ruth).	Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.
Chimie organique et toxi- que et hygiène mentale.	DECHAUME.	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergo- logie	THIERS.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.	Clinique de pneumo-phti- siologie	BRUN.
Clinique organique et toxi- cologie	CHAMBON.	Clinique traumatologique des membres	CREYSEL.
Clinique chirurgicale B ...	WERTHEIMER.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique médicale B	PAUPERT- RAVAULT.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Anatomie	LATARJET.
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique gynécologique ..	POLLOSSON.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Radiologie	PAPILLON.
Médecine du Travail	BOURRET.	Clinique des maladies in- fectieuses	JEUNE.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Biologie médicale et phar- macodynamie	JOURDAN.	Physiologie B	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Clinique endocrinologie.	GUINET.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique de chirurgie or- thopédique	TRILLAT.
Chimie analytique pharma- ceutique	BADINAND.	Clinique stomatologique ..	FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantile .	MARION Joseph.
Médecine légale et déonto- logie	ROCHE.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique .	DORCHE.
		Histologie et embryologie.	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine MM. BERGER.
Bactériologie BERTOYE.
Physiologie CIER J.-François.
Technologie pharmaceutique DORCHE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André.
Chimie organique et toxicologie	PERROT.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine

Anatomie pathologique	MM. FEROLDI.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.
Anatomie	DUROUX.
Thérapeutique	BRETTE.
Physiologie	DUMONT.
Hygiène	THIVOLET.
Parasitologie	GARIN.
Physique	MORET.

Anatomie	MM. BOUCHET.
Anatomie pathologique	TOMMASI.
Hygiène	RIFFAT.
Pathologie expérimentale	JOUVET.
Hématologie	FAVRE-GILLY.

Pharmacie

Botanique et cryptogamie	MM. ODDOUX.
Chimie analytique	MALLEIN.
Chimie biologique	GRAS.
Physique	PEYRIN.

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. PONT.
Médecine générale	VIGNON.
Médecine générale	REVOL.
Médecine générale	PLAUCHU.
Médecine générale	TRAAGER.
Chirurgie générale	MARION P.
Chirurgie générale	MICHAUD.
Chirurgie générale	JAUBERT-DE-BEAUJEU
Chirurgie générale	SAUTOT.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.
Obstétrique	BURTHIAULT.
Oto-Rhino-Laryngologie	GIGNOUX.
Psychiatrie	FRANÇOIS.
Médecine générale	DEVIC.
Médecine générale	DESPIERRES.
Chirurgie générale	DE MOURGUES.
Chirurgie générale	FRANCILLON.
Chirurgie générale	SAUBIER.
Médecine légale	COLIN.

Dermatologie	MM. COLOMB.
Médecine du travail	TOLOT F.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.
Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Obstétrique	DUMONT.
Ophthalmologie	BONAMOUR.
Urologie	DURAND.
Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	PERRIN.
Médecine générale	LARBRE.
Médecine générale	MORNEX.
Médecine générale	NORMAND.
Chirurgie générale	MARET.
Chirurgie générale	DESCOTES.
Electro-radiologie	CHASSARD.
Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Ophthalmologie	HUGONNIER.
Orthopédie	FAYSSE.
Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD.
Pneumo-phthisiologie	KALB.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. PAUFIQUE ; *Assesseurs* : MM. GIRARD P.,
TOMMASI et BONAMOUR.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

Je dédie ce travail :

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES ENFANTS

A MES SŒURS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur PAUFIQUE

Nous sommes heureuse et fière d'appartenir à son école. Nous avons déjà apprécié ses très grandes qualités humaines et professionnelles.

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur le Docteur P.-F. GIRARD

Il a bien voulu nous confier ce sujet et nous a aidé à la réalisation de cette thèse.

Au cours des quelques mois passés dans son service, nous avons admiré la clarté et la simplicité de son enseignement ainsi que sa grande bonté à l'égard de ses malades et de ses élèves.

Nous le prions de croire à notre sincère gratitude et à notre profond respect.

A Monsieur le Docteur G. BONAMOUR

Il nous a accueilli dans son service avec la plus grande bienveillance. Il nous initie à l'ophtalmologie avec beaucoup de patience et une bonne humeur toujours égale.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous donne, et pour l'honneur qu'il nous fait d'être notre juge.

A Monsieur le Docteur TOMMASI

Il nous a intéressée à l'anatomo-pathologie des centres nerveux. Nous lui devons une part importante de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur Honoraire GUILLEMINET

Monsieur le Professeur Agrégé DESPIERRES

Monsieur le Professeur WERTHEIMER

Monsieur le Professeur GUICHARD

Monsieur le Professeur P.-F. GIRARD

Monsieur le Professeur Agrégé GARDE

Monsieur le Professeur GONIN

auquel nous tenons à exprimer notre
profonde gratitude et notre entier dévouement.

A MES CONFERENCIERS D'EXTERNAT

A Monsieur le Docteur M. GIBAUD

Il fut à l'origine du choix de notre carrière. Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration et de notre affection.

AUX DOCTEURS :

Ilinca BONNET

Marie-Louise POMMIER

Mireille BONNET

Nous les remercions de leur enseignement et de leur gentillesse.

A MES CAMARADES DU DIPLOME

Nous remercions les Laboratoires CHIBRET dont le service de documentation bibliographique a bien facilité notre travail.

INTRODUCTION

Kissel et Hartmann ont été les premiers auteurs à insister sur l'importance des signes méningo-encéphalitiques associés à une uvéite primitive apparemment isolée. Ils ont mis en évidence l'intérêt diagnostique et pronostique des examens du liquide céphalo-rachidien et des tracés électro-encéphalographiques.

L'association presque constante d'une réaction méningée et encéphalitique à l'infection uvéale, pose des problèmes d'ordre étiologique et pathogénique qui n'ont pas encore été résolus.

Les circonstances nous ont permis d'observer, dans le service de Neurologie de l'Antiquaille, un cas clinique et anatomique de maladie de Harada avec aphotose et encéphalite. A propos de cette observation, il nous a semblé intéressant de reprendre l'étude de ces problèmes.

C'est sous un angle nosologique que le problème a été le plus souvent envisagé, en essayant de préciser si l'individualité des différentes uvéo-méningo-encéphalites était justifiée.

Il s'agit d'affections à la fois neurologique et ophtalmologique, donc à cheval sur deux disciplines. C'est là une des difficultés du problème car il n'est pas toujours possible d'accorder les conceptions des uns et des autres.

Compte tenu de ces conditions, il nous a semblé nécessaire pour les neurologistes, de situer les uvéites à leurs différentes places ; pour les ophtalmologistes, de faire un bref rappel des encéphalites.

Pour cette étude nous adopterons le plan suivant :

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES

La maladie de Harada entre dans le groupe des uvéo-méningo-encéphalites. Ophthalmologiquement, elle est caractérisée par une uvéite postérieure, avec décollement rétinien bilatéral sans déchirure, intégrité (tout au moins apparente) de l'iris, et neuro-rétinite avec périvasculairite. Il s'y associe un syndrome encéphalo-méningé, et en particulier, une méningite lymphocytaire volontiers récidivante.

Le tractus uvéal, anatomiquement, comprend la choroïde (qui tapisse intérieurement la partie postérieure de la sclère), et, dans le segment antérieur de l'œil, l'iris et le corps ciliaire. Il constitue la membrane vasculaire et nourricière du globe oculaire, contenant un réseau très dense de vaisseaux, des nerfs, un tissu conjonctif de soutien et un nombre variable de mélanocytes.

Le vitré, milieu avasculaire, est sous la dépendance de la choroïde, d'où la fréquence des troubles vitréens au cours des atteintes uvéales.

Embryologiquement, si la rétine est constituée par le tissu neuro-ectodermique (évagination de la vésicule cérébrale antérieure), le tractus uvéal représente l'analogue de la pie-mère et de l'arachnoïde, c'est-à-dire l'enveloppe vasculaire du cerveau. On pourrait aussi admettre un parallèle entre la sclérotique et la dure-mère. Par ailleurs, les liquides endo-oculaires et le liquide céphalo-rachidien, de par leur composition chimique, offrent une grande similitude.

A priori, on peut donc supposer :

- qu'un agent infectieux ou toxique, en particulier un virus, doué d'un neurotropisme particulier, présente un tropisme semblable pour l'encéphale et la rétine ;
- qu'un agent infectieux ou toxique, en particulier un virus ayant une affinité particulière pour les méninges, présente les mêmes affinités pour l'uvéa.

Ainsi, la méningite tuberculeuse et les granulations ou tubercules choroïdiens sont tous deux des manifestations de la bacillémie tuberculeuse. Des lésions choroïdiennes toxoplasmiques s'observent comme reliquats d'une encéphalo-myélite congénitale à toxoplasme.

Il s'agit donc de tissus embryologiquement très voisins qui, vis-à-vis des différentes agressions, réagissent de façon identique.

Par ailleurs, il est des notions importantes à préciser du point de vue immunologique.

— Le tissu cérébral est dépourvu de lymphatiques. Il en est de même pour la choroïde et la rétine ; pour l'iris, l'existence de voies lymphatiques n'a jamais été prouvée. Donc, de part et d'autre, nous trouvons un tissu qui se caractérise par l'absence du même potentiel immunitaire.

— Les neurologistes attachent une importance particulière à l'existence d'une barrière hémoméningée qui place l'encéphale en dehors de certains processus immunitaires.

On sait le rôle sélectif de l'épithélium irien dans la formation de l'humeur aqueuse. L'existence et le rôle de cette barrière hémato-oculaire permettent d'admettre à priori qu'elle se conduit de la même façon vis-à-vis des processus immunitaires.

— Troisième notion importante sur le plan de l'auto-immunisation : Les mélanocytes de l'iris contiennent peu ou pas de pigments à la naissance (1).

Or, il a été démontré expérimentalement que, chez l'animal, les processus immunitaires s'établissent avant la naissance, plus ou moins tôt suivant l'espèce. L'organisme est tolérant à tous les tissus qui existent au moment de la naissance, mais devient intolérant à ceux qui se forment après, comme aux tissus hétérogènes. C'est ce que Elschnig désigne sous le nom d'« *horror autotoxicus* ».

Une substance comme la myéline peut être, de ce fait, considérée comme une substance étrangère à l'organisme, susceptible, dans certaines circonstances, d'entraîner des réactions d'auto-immunisation, et cela d'autant plus, que l'existence d'une barrière méningo-cérébrale et l'absence de voies lymphatiques la placent dans des condi-

(1) Howard Reed mentionne que le même pigment peut se retrouver dans les leptoméniges, le labyrinthe et la peau.

tions très particulières vis-à-vis des processus immunitaires. C'est sur ces notions que repose toute l'expérimentation concernant les méningo-encéphalites dites allergiques.

Sur le plan théorique, on peut donc, à priori, envisager les mêmes problèmes avec les pigments du tractus uvéal.

CLASSIFICATION DES INFLAMMATIONS DU TRACTUS UVEAL

Les uveïtes cliniquement exogènes

- A. — LES UVÉITES EXOGÈNES SUPPURATIVES traumatiques ou chirurgicales.
- B. — LES UVÉITES EXOGÈNES NON SUPPURATIVES où la place de l'ophtalmie sympathique est discutée.

Les uveïtes endogènes

- A. — LES UVÉITES ENDOGÈNES SUPPURATIVES MÉTASTATIQUES.
- B. — LES UVÉITES ENDOGÈNES NON SUPPURATIVES.

Uvéïtes à germes connus :

syphilis, lèpre, tuberculose, brucellose, leptospirose,
quelques infections à pyogènes,
certaines parasitoses,
des mycoses,
toxoplasmose, rickettsioses,
maladies à virus connus : herpès, zona, varicelle, grippe, oreillons, rougeole.

Uvéïtes au cours de maladies de système :

Maladie de Behcet,
syndrome de Heerfordt, dans le cadre de la sarcoïdose.

Uvéo-méningites classiques :

Maladie de Harada,

syndrome de Vogt-Koyanagi,

auxquelles s'apparente l'ophtalmie sympathique, toutes trois d'étiologie inconnue.

De cette classification, nous extrayons les cinq dernières, qui forment le cadre des uvéo-méningites. Leurs critères cliniques sont bien définis et en font des entités individualisées.

La maladie de Behcet

Elle associe une uvéite antérieure récidivante à hypopion et des manifestations cutanées à type d'aphtoses buccales et scrotales ou vulvaires.

Des signes moins constants peuvent aider au diagnostic, ce sont des arthralgies, de l'érythème noueux, des thrombophlébites.

Les complications neurologiques sont la règle. Pallis et Fudge les ont classées en trois groupes :

- Syndrome du tronc cérébral : atteinte des nerfs crâniens.
- Syndrome méningo-myélitique : réaction méningée, hémiplégie, atteinte extra-pyramidale.
- Syndrome confusionnel : délire, hallucinations, coma.

L'évolution est torpide, récidivante. L'atteinte oculaire peut conduire à la cécité par papillite et atrophie optique, ou phtysie du globe. Le pronostic est très aggravé par les manifestations neurologiques.

Les examens histologiques des globes oculaires n'ont révélé qu'une infiltration de leucocytes mono et poly-nucléés du tractus uvéal, inflammation non spécifique.

L'anatomo-pathologie des centres nerveux, étudiée et décrite par Berlin en 1944, Silfverskiöld en 1945, Magni en 1951, n'apporte pas des faits concordants pour les différentes observations que nous avons pu étudier.

Récemment, Mac Menemey et Evans, à l'étranger, ont relevé de multiples foyers malaciques disséminés, avec infiltration lymphocytaire périvasculaire.

Pour Alajouanine, en 1961, il s'agit avant tout de lésions inflammatoires banales, périvasculaires, avec quelques nodules microgliaux.

Le syndrome de Heerfordt

Appelé encore uvéo-parotidite subfébrile, il est considéré par la plupart des auteurs comme une forme du Besnier-Boeck-Schaumann.

Le tableau clinique est varié. Il comprend :

- une irido-cyclite nodulaire bilatérale ;
- des troubles cutanés à type de nodules sarcoïdes de Boeck ;
- une parotidite bilatérale ;
- des fluxions articulaires, des réactions ganglionnaires et humorales.

Les signes neurologiques sont multiples et tout aussi variés :

- la paralysie faciale périphérique complète fait partie intégrante de la scène clinique ; elle peut en être le premier signe ;
- il peut exister d'autres paralysies des nerfs crâniens : Moteur oculaire externe, nerf optique, branche sensitive du trijumeau ; le nerf auditif est rarement atteint.
- les signes méningés sont rares, mais l'hyperlymphocytose dans le liquide céphalo-rachidien, est presque toujours présente ;
- il peut exister des signes d'atteinte motrice, des signes cérébelleux, diencéphaliques ; les troubles sensitifs et psychiques sont plus rares ;
- l'électro-encéphalogramme montre des modifications à type d'ondes lentes à bas voltage, diffuses dans tous les hémisphères.

L'évolution est traînante, par poussées subaiguës, qui s'espacent avec tendance à la guérison. Il faut savoir cependant qu'elle peut entraîner la mort.

Au point de vue histologique, on trouve au niveau du tractus uvéal, des lésions sarcoïdes : Il s'agit de nodules de faible diamètre, comprenant des cellules épithélioïdes ou des cellules géantes type Langhans, entourées de lymphocytes. Bien que ce soit une lésion assez caractéristique, sa seule constatation ne permet pas de faire le diagnostic de Heerfordt, il faut le contexte clinique et la présence de sarcoïdes dans d'autres tissus de l'organisme.

La maladie de Harada - Le syndrome de Vogt-Koyanagi - L'ophtalmie sympathique

— LA PREMIÈRE est caractérisée, comme nous le verrons plus en détail, par une uvéite postérieure bilatérale : Neuro-rétinite au début, puis décollement rétinien. Le devenir de ces lésions est assez favorable ; elles se soldent par un dégénérescence chorio-rétinienne pigmentaire qui, si elle ne touche pas la macula, n'entraîne pas de gros troubles de l'acuité visuelle.

— LA MALADIE DE VOGT-KOYANAGI est localisée sur le segment antérieur. Les signes fonctionnels sont plus intenses. L'iridocyclite se manifeste par un gros Tyndall de l'humeur aqueuse, une descémétite intense, mais surtout une tendance hypersynéchiante dont les conséquences sont redoutables : Séclusion pupillaire, formation de glaucome secondaire, perte du globe oculaire.

— L'OPHTALMIE SYMPATHIQUE peut réaliser les deux formes d'uvéite antérieure et postérieure. Mais ce qui en fait une entité bien différente des deux premières, ce sont ses circonstances d'apparition. Elle est pratiquement toujours post-traumatique : L'uvéite, survenant d'abord sur l'œil traumatisé (œil sympathisant), se manifeste sur l'autre œil, dit œil sympathisé. Une fois installée, elle évolue parallèlement sur les deux yeux.

Malgré le dépistage précoce, et l'énucléation rapide de l'œil traumatisé, il existe encore des formes d'une grande malignité qui évoluent vers la cécité. Le pronostic est toujours aléatoire, car il n'est pas possible de déterminer à l'avance comment l'affection va évoluer.

OPHTALMOLOGIQUEMENT, nous venons de voir qu'il s'agit de trois affections bien différentes. Cependant, les signes d'accompagnement sont les mêmes pour ces trois uvéo-méningites :

- Des signes cutanés et pileux, à type de vitiligo, poliose, alopecie, qui apparaissent tardivement dans l'évolution.
- Une hypoaccousie, plus rare.
- Des signes méningo-encéphalitiques :

a) *Le syndrome méningé* est le plus souvent cliniquement latent ; il peut exister un état de malaise général, avec céphalées, anorexie. Le point important reste avant tout une hyper-lymphocytose du liquide céphalo-rachidien. Pour l'ophtalmie sympathique, c'est au moment de la phase aiguë sur l'œil sympathisé, que l'hyper-lymphocytose est la plus marquée.

b) *Le syndrome encéphalo-myélitique* peut revêtir différents aspects :

- troubles moteurs, hémiparésie transitoire,
- atteinte des nerfs crâniens, en particulier le nerf optique dans la maladie de Harada et de Vogt-Koyanagi, le nerf auditif responsable de l'hypoaccousie ;
- des troubles d'encéphaliques ont été notés dans l'ophtalmie sympathique et le Vogt-Koyanagi (hyperthermie, troubles du sommeil, de la diurèse, de la libido), syndrome adiposo-génital associé à un Vogt-Koyanagi cité par Kissel.

Objectivement, dans toutes ces formes, l'électro-encéphalogramme montre des anomalies diffuses, à type de dysrythmies lentes.

HISTOLOGIQUEMENT, les lésions observées dans les trois uvéites sont assez souvent voisines. Les examens concernent presque toujours des fragments d'iris après iridectomie.

- Pour l'Ophtalmie Sympathique, l'infiltration, assez typique, est constituée par des cellules rondes, lymphocytes et plasmocytes, des cellules épithélioïdes, et des cellules géantes. Généralement elles forment un nodule, les lymphocytes

entourant les cellules épithélioïdes, avec parfois des cellules géantes. Mais on peut observer dans l'ophtalmie sympathique une inflammation non granulomateuse. Ces lésions siègeraient sur tout le tractus uvéal.

- Pour la Maladie de Vogt-Koyanagi et celle de Harada, l'infiltration peut être non spécifique : Réaction inflammatoire à lymphocytes et plasmocytes. Mais dans un certain nombre de cas (Okamura, dans une maladie de Harada et dans plusieurs observations de Vogt-Koyanagi), les lésions ressemblent à celles de l'ophtalmie sympathique : Infiltration lymphocytaire et prolifération de cellules épithélioïdes.

Ainsi donc ces trois uvéo-méningites classiques tirent leur individualité de leurs critères ophtalmologiques cliniques. Ceux-ci n'entraînent pas de discussion, si ce n'est pour les deux maladies de Vogt-Koyanagi et Harada, puisque seule la localisation de l'uvéite différencie ces deux syndromes. Or l'uvéite postérieure peut s'accompagner d'une légère réaction d'humeur aqueuse, d'un trouble du vitré ; de même l'irido-cyclite peut se compliquer de choroïdite, de neuro-papillite. Il y a intrication des deux uvéites. Les formes de transition sont multiples, si bien que des auteurs américains (Fine et Gilligan) ont tendance à admettre *le Vogt-Koyanagi et le Harada comme deux manifestations d'une même maladie*.

Problèmes étiologiques

— Quant à l'individualisation étiologique des uvéo-méningites, elle ne peut être encore résolue, le problème étiologique restant posé. Parmi les nombreuses hypothèses, la théorie virale tient une large place.

- 1 — En sa faveur, sont les découvertes récentes pour la *Maladie de Behçet*. En 1953, Sezer démontre l'origine virale de la Maladie de Behçet, en réussissant l'isolement du virus dans le liquide subrétinien de trois malades, mais sans pouvoir l'isoler dans l'hypopion de la chambre antérieure.

La culture du virus n'a pas été réalisée, mais une intra-dermo-réaction à la « Behçetine » a été mise au point. Il s'agit d'un auto-antigène tissulaire obtenu par un broyat chauffé et formolé d'un ganglion prélevé chez un malade atteint de Behçet (Mlle Buisson).

- 2 — Le syndrome de Heerfordt fut longtemps considéré de nature tuberculeuse. Mais la réaction à la tuberculine est négative ou si faible qu'elle ne peut être interprétée. Dans le cadre de la Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, on admet le plus souvent que les manifestations oculaires et cutanées ne sont que la conséquence d'un processus pathologique (peut-être viral) affectant le système réticulo-endothélial.
- 3 — Le problème de l'*Ophthalmie Sympathique* a beaucoup plus retenu l'attention des pathogénistes. Le fait important est ici la bilatéralité des lésions, alors qu'un seul œil a été traumatisé. Dans l'organisme, il n'existe pas d'autre cas d'inflammation « sympathisante » à la suite d'un traumatisme unilatéral (1). Deux théories cherchent à expliquer ce mécanisme.

- a) La première s'attache à rechercher un agent causal spécifique. Différents germes ont été isolés, mais la plupart sont peu virulents, et leur grande variété permet de penser qu'il s'agit de germes banaux de contamination ou de germes non pathogènes de sortie.

Il faut citer les travaux expérimentaux de Von Szily. En inoculant du virus herpétique dans le tractus uvéal d'un seul œil chez un lapin, il obtint une choroïdite bilatérale, mais qui n'avait pas le caractère granulomateux trouvé dans l'*Ophthalmie Sympathique*. Il en déduit cependant qu'une uvéite bilatérale peut se produire après inoculation virale unilatérale ; et qu'il n'est pas exclu qu'un virus soit à l'origine de l'*Ophthalmie Sympathique*.

A signaler que récemment, Schreck a mis en évidence un micro-organisme du groupe des Rickettsies.

- b) La seconde théorie est celle de l'auto-immunisation. Elschnig, le premier, suggéra que l'*Ophthalmie Sympathique* pouvait être due à une allergie à quelque substance auto-gène.

Cette hypothèse fut reprise par Woods, qui, utilisant le tissu uvéal comme antigène, obtint par injection locale ou générale de l'antigène, des manifestations allergiques au niveau des tissus oculaires d'un animal sensibilisé. Toute-

(1) Il ne nous appartient pas, en effet, de préciser les rapports qui peuvent exister entre cette bilatéralisation de l'ophtalmie sympathique et l'interdépendance auriculaire de Mayoux et Martin.

fois ces réactions obtenues chez les animaux sont très rapides et ne ressemblent pas à l'Ophtalmie Sympathique.

Chez les malades atteints d'Ophtalmie Sympathique, si la réaction de fixation de complément a donné des résultats équivoques, Woods a mis au point une intra-dermo-réaction au pigment uvéal, qui aboutit au lent développement d'un nodule induré, alors que chez les témoins il ne se produit pas de réaction. Il s'agit, histologiquement, d'une réaction granulomateuse qui peut s'assimiler à la lésion granulomateuse siégeant sur l'uvée.

Cependant, ce n'est pas encore le test certain d'Ophtalmie Sympathique, sur lequel peut s'appuyer une indication d'énucléation, car il y a eu quelques fausses réponses positives au cours de Maladies de Vogt-Koyanagi, d'uvéites banales, et même, en l'absence d'uvéite.

On peut admettre que les malades atteints d'Ophtalmie Sympathique, ont une réaction anormale aux composants du tissu uvéal. Il apparaît donc que *l'allergie au tissu uvéal joue un rôle important dans l'Ophtalmie Sympathique*, mais elle n'explique pas à elle seule l'ensemble de la maladie.

4 — Enfin pour la *Maladie de Vogt-Koyanagi* et pour celle de *Harada*, les théories étiologiques ont été nombreuses ; mais les deux principales restent la théorie virale et la théorie d'auto-immunisation.

a) Les travaux expérimentaux ont apporté quelques arguments en faveur de l'étiologie virale ; sans pouvoir isoler un virus spécifique, ils ont cependant abouti à la transmission d'une maladie à l'animal. Les premières recherches expérimentales concernant ces deux uvéo-méningites remontent à 1930. Takahashi obtient les résultats suivants :

- Inoculation intra-cérébrale chez un lapin, de vitré provenant d'un malade atteint de Harada ; après quelques jours, le lapin présente une névrite optique, puis une uvéite.
- Inoculation intra-cérébrale chez un lapin, de liquide céphalo-rachidien de Vogt-Koyanagi, donnant une névrite bilatérale.

- En 1931, Tagami, pour une maladie de Harada, obtint une uvéite transmissible en série.
- En 1938, Malbran-Muhlmann utilisant du liquide céphalo-rachidien de malade atteint de Vogt-Koyanagi, injecté dans le vitré de lapin, réalisent une évéite bilatérale.
- En 1946, Jona-Bauce réalisent une choroïdite exsudative.
- Plus récemment, en 1952, Cavara utilisant du liquide céphalo-rachidien inoculé dans la chambre antérieure d'un lapin obtient une atrophie optique. Remky, en 1953, utilisant le même matériel dans les mêmes conditions, réalisait une chorio-rétinite. La même année, Sugiura, en injectant du liquide sous-rétinien au cerveau de souris, n'obtint aucun résultat, mais après 4 à 8 passages, le broyat de cerveau transmet une uvéite plastique.
- Cependant il ne faut pas oublier que d'autres travaux sont restés sans résultat, tels ceux de Larmande et Guidici, de Bruno et Mac Pherson, d'Ardouin.

Pour beaucoup d'auteurs, en France particulièrement (Kissel, Hartmann, Bessière), les uvéo-méningo-encéphalites sont considérées comme une famille de viroses à tropisme électif, mais dont le ou les virus ne sont encore ni isolés ni cultivés, mise à part la maladie de Behçet.

- b) La théorie d'auto-immunisation qui s'appuie sur les expériences faites à propos de l'Ophtalmie Sympathique, est surtout expérimentée par les auteurs Américains. Fine et Gilligan rapportent un cas de Maladie de Vogt-Koyanagi dans lequel les tests cutanés au pigment uvéal, ont été positifs (au début et en cours d'évolution). Ils admettent d'ailleurs que la Maladie de Vogt-Koyanagi n'est qu'une variante de l'Ophtalmie Sympathique. « Seule la nature *non traumatique* de l'uvéite est le fait important de différenciation clinique ».

Leurs conclusions sont les suivantes : « Nous penchons plus pour la théorie du phénomène allergique que pour celle de l'infection par un germe spécifique ou non ».

Howard Reed admet que « cette théorie est la plus plausible, seules des recherches poussées d'immunologie pourraient démontrer qu'elle est exacte ».

CHAPITRE II

LA MALADIE DE HARADA

Décrit en 1926 par Harada et les auteurs Japonais, ce syndrome, qui associe une uvéite postérieure à des signes neuro-méningés, pose des difficultés de diagnostic. Il est rare qu'il soit cliniquement isolé, il réalise souvent des formes intriquées ou des formes de passage. Ce peut être le tableau d'une uvéite antérieure, dans laquelle les perturbations au niveau du segment antérieur ne permettent plus de voir le pôle postérieur et de faire un diagnostic complet.

Du point de vue étiologique, la maladie de Harada est rare dans nos pays. Elle fut décrite essentiellement en Orient et au Moyen-Orient. Si elle est plus fréquente chez les individus à peau pigmentée, elle atteint de façon indifférente hommes et femmes, jeunes et adultes jeunes. On a eu quelques fois la notion d'épidémie : plusieurs cas après une grippe asiatique (Guidici), deux cas dans une même famille (Benedict).

Etude clinique

La scène clinique est dominée par deux sortes de symptômes qui sont rarement concomittants : les signes encéphalo-méningés et les signes ophtalmologiques. Les signes nerveux, le plus souvent, ouvrent la maladie, et dans quelques cas, peuvent dominer le diagnostic.

1. TABLEAU ENCÉPHALO-MÉNINGÉ.

Le début est fréquemment grippal, avec un état subfébrile, des courbatures, des céphalées tenaces, des vertiges, des nausées, rarement des vomissements. Le mode de début est quelques fois plus inquiétant : Ce peut être un coma profond d'apparition brutale, une hémiparésie, un syndrome d'hypertension intra-crânienne, une hyperthermie avec délire, rarement une méningite aiguë.

— *L'examen clinique :*

Met peu souvent en évidence des signes méningés. Il recherchera attentivement une atteinte des nerfs crâniens : les oculomoteurs, la VI^e paire spécialement ; une atteinte de la branche cochléaire du nerf auditif (hypoaccousie recherchée à l'audiogramme, car elle siège presque toujours sur les hautes fréquences et ne gêne pas ou peu le malade) ; une atteinte éventuelle du nerf optique, neuro-rétinite grave avec œdème qui entraîne une baisse de l'acuité visuelle.

Si ces déficits nerveux peuvent faire errer le diagnostic (encéphalite, tumeur intra-crânienne, méningite) deux examens indispensables apportent des éléments sérieux en faveur d'une uvéoméningite.

— l'examen du liquide céphalo-rachidien, recueilli par ponction lombaire, montre toujours les mêmes perturbations :

le nombre des cellules est augmenté de façon nette, 100 à 200 éléments ; il s'agit toujours de *lymphocytes* ;

l'albuminorachie est variable, parfois légèrement augmentée, 0,50 g à 1 g ;

la glycorachie et le taux de chlorures sont sensiblement normaux.

— *L'électro-encéphalogramme*, offre lui aussi des modifications ; il s'agit de dysrythmies lentes (ondes thêta et delta), microvoltées, et retrouvées de façon diffuse sur toutes les dérivations. Il révèle donc une atteinte cortico-méningée diffuse. Même dans les cas de signes cliniques de localisation, l'électro-encéphalogramme n'a pas montré de signes en foyer.

L'évolution est longue, traînante, sur plusieurs semaines. Les signes cliniques rétrocedent les premiers. Les examens systématiques du liquide céphalo-rachidien et les tracés électro-encéphalographiques montrent une persistance de l'hyperlymphocytose pendant plusieurs semaines, et des perturbations électriques pendant plusieurs mois.

2. TABLEAU OPHTALMOLOGIQUE.

C'est quelques jours après le début de l'atteinte neurologique, qu'apparaissent les premières manifestations ophtalmologiques, d'abord sur un œil, puis rapidement bilatéralisées.

— Soit que le malade accuse une baisse sensible de l'acuité visuelle, avec métamorphopsies, photopsies, héméralopie.

L'examen ophtalmoscopique découvre un œdème des bords papillaires qui s'étend d'arrière en avant. C'est le tableau de neuro-rétinite au début.

— Soit que le malade se plaigne d'un œil douloureux et rouge, l'examen mettant en évidence des signes d'uvéite, discrets en général : Tyndall de l'humeur aqueuse, quelques grains de descemetite, installation d'un trouble du vitré.

— Soit que le malade se trouve au stade complet d'uvéite postérieure. Aux examens successifs, on constate :

le trouble du vitré ;

l'œdème du pôle postérieur qui, en augmentant, place la rétine en relief autour de la papille ; puis une poche se forme, qui soulève la rétine. Les dimensions du décollement sont variables : Ce peut être une poche bien nettement délimitée, ou au contraire un décollement extensif, soulevant toute la rétine.

Il s'agit d'un « décollement d'aspect exsudatif, à gros plis fixes, sans déchirure, de coloration souvent verdâtre, sur la surface duquel on remarque souvent des engainements blancs de périphlébites ou de périartérites, et des tâches blanches disséminées de type exsudatif » (Bonamour).

3. A CE TABLEAU AINSI DÉFINI, peuvent s'associer des signes tardifs, qui renforcent la parenté qui existe entre la maladie de Harada et le syndrome de Vogt-Koyanagi. Ces symptômes sont rares (deux tiers des cas), et tardifs dans l'évolution.

— Ce sont d'une part, les signes auditifs que nous avons déjà signalés ci-dessus, montrant une atteinte cochléaire ;

— Et d'autre part, les signes cutanés et pileux, alopecie et poliose surtout, quelques rares cas de vitiligo, et ceux-ci chez les sujets pigmentés.

Evolution

Si l'évolution de la Maladie de Harada est longue, traînante, torpide, elle est classiquement favorable.

— *Les complications cutanées* sont exceptionnelles.

— *Les complications méningées* ont été signalées (arachnoïdite opto-chiasmatique).

— *Le tableau neurologique* peut — nous le verrons dans notre observation personnelle — entraîner la mort. C'est toutefois exceptionnel, puisque nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un autre cas de mort neurologique, cité par Larmande.

— *Les signes ophtalmologiques* vont évoluer sur un mode lent et torpide, mais avec une amélioration progressive sur deux à douze mois. La rétine se réapplique progressivement en sens inverse du décollement.

Des formes récidivantes ont été observées (Paufigue et Bonamour).

Des complications hypertoniques peuvent se greffer sur cette évolution, et sont alors responsables de cécité.

Lorsque l'évolution est terminée, le plus souvent les séquelles sont bénignes :

— Au point de vue fonctionnel, l'acuité visuelle s'est améliorée et la vision centrale est normale. Il peut exister une amblyopie crépusculaire. Quant au champ visuel, il est un peu rétréci en périphérie.

— Les séquelles ophtalmoscopiques sont plus importantes : L'ensemble de la rétine a une teinte pâle, due à une atrophie diffuse de la chorio-rétine. Mais il existe surtout « une désorganisation pigmentaire à placards pigmentés irréguliers, avec modifications scléreuses périverneuses et périartérites » (Bonamour). Si un placard pigmenté se forme sur la région maculaire, cette cicatrice dégénérative est responsable d'une baisse visuelle centrale définitive.

On voit donc que l'atteinte choroïdienne fait tout le pronostic visuel, et que l'uvéa antérieure n'entre pas en jeu.

Anatomo-Pathologie

Les examens anatomo-pathologiques sont rares.

— *Au point de vue ophtalmologique*, les quelques examens histologiques sont ceux d'iris, prélevés au cours d'iridectomie.

Guidici a pu faire l'examen d'un globe oculaire de son jeune malade, décédé dans un tableau encéphalitique et hépatique. De même Milosevic, chez un malade décédé d'hépatite subaiguë.

En 1938 : Okanura décrit les lésions trouvées au niveau de l'iris d'une maladie de Harada. Il s'agit d'un épaissement du parenchyme, avec infiltrats à cellules rondes, groupées en nodules, avec parfois des cellules géantes. Dans un second cas, il note une infiltration lymphocytaire diffuse, avec quelques cellules de type épithélioïde.

Gioner, en 1943, et Woods, en 1956, retrouvent l'aspect d'infiltrats à cellules rondes et à plasmocytes, toujours dans l'iris.

Il nous a paru intéressant de citer le cas décrit par Hogan et Zimmernan qui, bien qu'intitulé Vogt-Koyanagi, siège au niveau de la choroïde. Il s'agit d'une infiltration lymphocytaire et d'une prolifération de cellules épithélioïdes dans la choroïde, ressemblant à l'uvéite sympathique, mais la réaction a tendance à toucher la rétine. Ils notent des foyers de cicatrices chorio-rétiniennes avec réaction prononcée de l'épithélium rétinien pigmentaire.

En 1958 : Guidici ne retrouve pas cette infiltration sur la choroïde. Il n'y a pas d'élément inflammatoire, mais seulement une atrophie scléreuse diffuse.

Il n'a jamais été observé d'inclusions intra-nucléaires.

— *Au point de vue neurologique*, à notre connaissance, il n'a jamais été fait de prélèvements ni d'examens anatomo-pathologiques des centres nerveux.

Pathogénie

Les problèmes pathogéniques qui se posent au sujet de la maladie de Harada sont les mêmes que ceux des uvéo-méningites en général. Ces problèmes sont de deux ordres :

- Quel est le lien entre les différents symptômes qui s'associent pour former la maladie de Harada ?
- Quelle est la marche du processus pathologique : L'uvéite est-elle primitive, secondaire, ou simultanée à l'atteinte méningo-encéphalitique ?

I. Pour élucider le premier problème, les théories sont multiples. Les théories réflexes (irritation du V et du sympathique) et bactériennes, ont été abandonnées.

— La *théorie allergique*, émise par Elschnig en 1910, a été reprise par Woods en 1946. L'allergène serait le pigment uvéal. Sa réception au niveau de l'œil, le premier atteint, entraînerait une sensibilisation du tractus uvéal de l'autre œil. En s'appuyant sur cette théorie, Woods a créé l'intra-dermo-réaction, que nous avons étudiée plus haut.

Cette théorie a l'avantage d'expliquer les troubles de la pigmentation, soit cutanés soit pileux, rencontrés quelquefois dans la maladie de Harada. Mais elle a contre elle, de ne pouvoir expliquer l'atteinte neurologique. Il faut signaler aussi que, dans quelques cas de maladies de Harada, les signes cutanés ont précédé l'uvéite.

— La *théorie neuro-endocrinienne*, s'appuie essentiellement sur le fait que, embryologiquement l'uvée et la lepto-méninge sont identiques. Leurs rôles sont les mêmes, l'uvée étant à la rétine, ce que la pie-mère est à l'encéphale et à la moelle épinière. Donc uvée et méninge peuvent avoir des réactions semblables vis-à-vis du même agent causal.

Les signes associés pour Aubry et Hague, relèveraient aussi d'une atteinte du système nerveux central. La névrite du nerf auditif serait responsable de la surdité. Quant aux signes cutanés, il existe plusieurs éléments en faveur de leur origine diencéphalo-hypophysaire :

- on sait le rôle de l'hypophyse dans la répartition pigmentaire (syndrome de Laurence Moon Bield) ;
- des arguments anatomo-cliniques appuient cette hypothèse : Des tumeurs du 3^e ventricule sont responsables de signes cutanés ; vitiligo après neurotomie antialgique ; canitie émotionnelle.
- Kissel et Hartmann relèvent un cas associant une uvéo-névrite et une obésité : « On connaît trop les connexions anatomiques étroites qui unissent l'appareil oculaire et l'hypothalamus (le noyau supraoptique est considéré comme le terme des fibres rétiniennes), pour ne pas admettre l'extension de l'inflammation jusqu'aux centres diencéphaliques et expliquer par là tout le tableau clinique ».

— *Théorie humorale de DESVIGNES.*

L'humeur aqueuse, le corps vitré, le liquide céphalo-rachidien, le liquide endo-pérylymphatique de l'appareil cochléo-vestibulaire, la synovie, sont des liquides interstitiels de propriétés physico-chimiques sensiblement voisines. Les perturbations se produisant au niveau de l'un d'eux, sont susceptibles d'exister au niveau des autres. Pour Desvignes, il s'agirait d'une modification de leur état colloïdal. Ainsi, pour les phénomènes oculaires, la floculation de l'humeur aqueuse serait la première manifestation pathologique, iris corps ciliaire, et choroïde ne réagissant que secondairement.

II. Quant à la précession de l'uvéite sur la méningite, le problème reste lui aussi non résolu.

a) *En faveur de l'uvéite primitive*, nous trouvons les faits expérimentaux. Les travaux de Von Szily, puis de Cavara utilisant le virus herpétique, ont montré qu'après inoculation oculaire, les complications neuro-méningées se produisaient.

La propagation ascendante du germe est possible. Celui-ci a été mis en évidence le long des troncs nerveux, dans les cylindraxes du nerf optique et du chiasma. Pour Schreck, la voie d'« ascension » serait lymphatique : espaces péri-vasculaires, péri-nerveux, gâines méningées. Enfin, si l'on tient compte des lésions de périphlébites observées au fond d'œil, on peut admettre que le germe circule également par voie sanguine.

b) *La théorie inverse*, faisant de l'uvéite un phénomène secondaire, est plus couramment admise.

Pour Hague en particulier, l'agent causal, venant d'un point quelconque de l'organisme et pas forcément de l'œil, gagne d'abord les méninges par voie lymphatique, créant une méningite diffuse ; atteint la muqueuse pituitaire (d'où les troubles diencéphaliques) ; puis, par les artères ciliaires, rejoint l'uvéa.

Dans le cas particulier de la maladie de Harada, l'évolution chronologique est bien en faveur de cette marche descendante de l'affection : méninges, nerf optique, choroïde, vitré, et dans quelques cas uvée antérieure (Larmande, Guidici).

c) Pour Magitot et Desvignes, *l'atteinte est en fait simultanée*. L'agent responsable toucherait en même temps les méninges, l'uvéa, et souvent l'oreille, parce que les liquides céphalo-rachidien, intra-oculaire et endo-lymphatique, sont comparables.

CHAPITRE III

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DE LA MALADIE DE HARADA ET DES UVEITES POSTERIEURES VOISINES

Dans la littérature, les différentes observations d'inflammation uvéale postérieure que nous avons trouvées, peuvent se classer selon leur mode de début, en 4 groupes d'importance bien inégale.

Dans un premier groupe, les manifestations neurologiques cliniques sont absolument latentes

Ce n'est que parce qu'on connaît l'association fréquente de signes méningés aux uvéites, que sont pratiqués systématiquement une ponction lombaire et un électro-encéphalogramme. Le liquide céphalo-rachidien prélevé peut montrer des perturbations qui sont toujours du même type — à savoir une hyper-lymphocytose, et parfois une légère augmentation du taux d'albumine.

Le tracé électrique met en évidence dans les cas pathologiques, des ondes lentes du type « delta » et « thêta », diffuses dans tous les hémisphères.

Il s'agit là du groupe des *uvéites primitives isolées*, ainsi nommées dans la classification de Bessière et Corcelle reprise par Hartmann.

Le deuxième groupe se caractérise par un début aigu grippal

C'est le cas le plus fréquemment rencontré. Dans ce tableau, les céphalées sont toujours présentes. Céphalées frontales ou bitemporales, elles ouvrent la maladie, précèdent les signes oculaires, ou accompagnent la baisse de l'acuité visuelle (Ardouin, Bruno, Mac Pherson). Elles persistent pendant une ou deux semaines. Plus tar-

divement, ce sont plus des douleurs péri-orbitaires que des céphalées vraies, se rangeant alors dans le tableau ophtalmologique et non plus dans le tableau méningé.

Autres signes de début, les bourdonnements d'oreille sont fréquents mais de façon transitoire. Cordes, Farnarier, Ardouin, le signalent dans leurs observations respectives. Ils sont plus fréquents que l'hypoaccousie vraie qui, comme nous l'avons vu, peut ne se manifester qu'à l'audiogramme.

Céphalées et bourdonnements d'oreille s'associent à un tableau de malaise général, avec état nauséeux, de l'anorexie, de l'insomnie, une petite élévation thermique à 38° - $38,5^{\circ}$. Seuls les résultats de la ponction lombaire permettent de leur attribuer une étiquette méningée, car les signes cliniques de la méningite sont très rarement présents.

Même dans les cas minimes, l'électro-encéphalogramme montre des perturbations du même type que celles des encéphalites majeures.

Le début aigu méningo-encéphalitique constitue le troisième groupe

Plus proches de notre observation personnelle, nous allons passer en revue quelques cas de Maladies de Harada, dans lesquelles l'atteinte méningée ou encéphalo-méningée, a pris une importance aussi grande que l'atteinte uvéale.

OBSERVATION DE MAGITOT-DUBOIS-POULSEN.

Il s'agit d'une femme de 28 ans, qui très rapidement accuse :

- des céphalées frontales,
- des vomissements,
- un état délirant,
- une baisse de l'acuité visuelle bilatérale,
- une surdité totale.

La température est à 38° .

L'examen neurologique ne montre aucun signe méningé ni déficitaire. Le F.O. est invisible en raison du trouble vitréen.

Une semaine plus tard : Tableau d'hypertension intra-crânienne, coma, délire. Pas de signe méningé, mais la ponction lombaire ramène un liquide céphalo-rachidien contenant 320 lymphocytes par mm^3 .

F.O. : décollement rétinien bilatéral.

L'évolution se fait vers l'amélioration : En 5 semaines pour l'état neurologique, en 5 mois pour l'état oculaire (cicatrices chorioretiniennes). Donc, devant les signes cliniques, le diagnostic de tumeur intracrânienne pouvait être envisagé, mais en une semaine, les signes d'uvéite postérieure et la méningite lymphocytaire sont apparus.

SECONDE OBSERVATION DE MAGITOT

qui se présente aussi sous la forme de tumeur cérébrale.

Chez un homme de 53 ans : Malaise, céphalées, cécité.

Les investigations cérébrales sont négatives ; puis quelques jours plus tard, l'uvéite postérieure se manifeste.

A noter que le liquide céphalo-rachidien reste normal pendant toute l'évolution du décollement rétinien qui dure un an.

OBSERVATION DE BESSIERE-CORCELLE.

Femme de 49 ans, qui brutalement entre dans un coma qui dure 8 jours.

Au réveil : Etat confusionnel, hémiplégie gauche, cécité presque complète.

Le liquide céphalo-rachidien est normal.

F.O. : Troubles vitréen gênant l'examen.

Deux mois plus tard, la cécité persiste, l'hémiplégie régresse.

F.O. : Le trouble du vitré s'éclaircit et permet de voir de gros placards exsudatifs et hémorragiques de la choroïde.

Amélioration très lente de la vision.

OBSERVATION DE CORCELLE.

Femme de 38 ans, dans ses antécédents une sérologie positive.

Céphalées bitemporales intenses, insomnie, puis baisse de l'acuité visuelle, vertiges et état nauséux.

Examen neurologique négatif.

F.O. : Œdème papillaire bilatéral.

Devant ce tableau, on pratique une angiographie carotidienne et une ventriculographie gazeuse, toutes deux négatives.

Dans le liquide céphalo-rachidien : 49 lymphocytes ; on parle d'encéphalopathie infectieuse.

Quinze jours plus tard : Uvéite antérieure, puis postérieure, avec vitré très trouble.

Dans le liquide céphalo-rachidien : 149 lymphocytes, 0,70 d'albumine.
E.E.G. : Perturbation diffuse du rythme de base.

Les troubles encéphalitiques s'améliorent, le liquide céphalo-rachidien se normalise, mais 10 jours plus tard il existe un décollement rétinien bilatéral.

OBSERVATION DE DEJEAN-VIALLEFONT

Femme de 28 ans : Syndrome neuro-méningé aigu, qui envoie la malade dans un service de médecine générale (céphalées, vomissements, asthénie).

Le liquide céphalo-rachidien est subnormal.

Examen ophtalmologique : Iridocyclite bilatérale, et œdème papillo-rétinien.

Quelques jours plus tard, décollement rétinien bilatéral, avec hémorragie, puis le F.O. devient invisible.

Deux mois plus tard : Pelade et canitie.

Revue 18 ans après : Examen neurologique normal. Au F.O. : Rétinite pigmentaire.

OBSERVATION DE LARMANDE-GUIDICI.

Jeune garçon de 8 ans, qui après céphalées, vomissements et constipation, est hospitalisé dans le coma.

A l'examen : Hémiplégie gauche, paralysie du VI droit.

Méningite lymphocytaire, albuminorachie à 1,35 g.

Crise Bravais-Jacksonienne.

E.E.G. : Souffrance cérébrale diffuse.

Six jours plus tard, persistance des troubles de la conscience.

F.O. : Papilles congestives et décollement rétinien bilatéral.

Dix jours après, plus de déficit moteur ; le syndrome méningé diminue. F.O. : Le décollement rétinien atteint la macula.

Un mois plus tard, décollement rétinien réappliqué, amas pigmentaires, gros œdème de la papille. Par contre, si le liquide céphalo-rachidien se normalise, il persiste des troubles psychiques.

Quarante jours plus tard, installation d'un ictère qui entraîne la mort en 10 jours.

OBSERVATION D'ALAJOUANINE-BOUDIN.

Homme 32 ans : En avril 1953, hépatite épidémique.

Le 31 mai, état confusionnel, crise Bravais-Jacksonienne gauche, hyperthermie. Dans le L.C.R., 140 lymphocytes, 0,40 g d'albumine.

Le 18 juin : Uvéite gauche avec décollement rétinien inférieur.

L'évolution est caractérisée par l'unilatéralité de l'uvéïte dont le décollement rétinien a persisté. L'état démentiel n'a pas régressé : Confusion, gros déficit amnésique, inertie motrice, préoccupations hypochondriaques.

Apparition tardive d'une canitie.

Le liquide céphalo-rachidien reste anormal, l'E.E.G. perturbé.

Cette observation offre deux aspects particuliers : d'une part, le syndrome uvéo-méningé apparaît dans le décours d'une hépatite ; d'autre part, l'uvéïte est restée unilatérale.

Constituant le quatrième groupe, les quelques observations que nous allons envisager maintenant n'ont pas été étiquetées « Maladie de Harada »

Elles associent à un tableau d'encéphalomyélite disséminée grave, une uvéïte postérieure ou totale, mais le plus souvent, le décollement rétinien n'a pas été noté (peut-être n'a-t-il pas été vu derrière un trouble intense du vitré ; ou bien n'est-il pas encore apparu au moment où les signes encéphaliques dominant et retiennent toute l'attention ?). Par ailleurs, les signes associés, cutanés et pileux, font défaut.

OBSERVATION DE GARDE-TOMMASI.

Elle a le gros intérêt de nous fournir des données anatomo-pathologiques, d'une part du globe oculaire, d'autre part et surtout de l'encéphale.

Homme de 36 ans, sans antécédent particulier.

En 1950 : gêne à la marche, troubles sphinctériens, baisse de l'acuité visuelle.

A l'examen : paraparésie spasmodique, sans trouble sensitif ; nystagmus rotatoire (donc atteinte des voies vestibulaires centrales).

Dans le L.C.R. : 4 éléments, 0,50 g d'albumine.

Examen ophtalmologique :

acuité visuelle OD 1/4, OG 1/4,

iris atrophique,

F.O. : trouble du vitré, périphlébites.

Evolution : les signes médullaires ont régressé assez vite, les signes se sont stabilisés.

Le malade est revu en 1956 pour un hématome sous-dural post-traumatique qui entraîne la mort.

Examen anatomo-pathologique.

- Oculaire : lésions de dégénérescence de la chorioretine.
- Encéphale : lésions disséminées nécrotiques, à type micro-nodulaires avec réactions inflammatoires siégeant dans la substance blanche, dans la moelle, l'olive bulbaire, le pied du pédoncule. Ces aspects ne sont pas ceux de la sclérose en plaques, des encéphalites, ou des foyers micromyéломalaciques.

Le tableau clinique se résume ainsi : troubles pyramidaux, diffusion sur les voies vestibulaires centrales, légère réaction méningée. L'uvéite postérieure qui prend place dans cette affection, ne peut plus être classée comme « uvéite primitive isolée », l'ensemble constituant une « uvéo-méningo-encéphalo-myélite ».

Enfin, très intéressantes, mais à la limite de notre étude, sont les observations publiées par Garcin : les atteintes neurologiques disséminées sont fort suspectes de sclérose multioculaire. L'association d'uvéite, ou l'alternance : poussées d'uvéite et de sclérose en plaques, repose le problème de la classification de ces syndromes, et celui plus intéressant de l'étiologie des deux ordres de faits. Le phénomène responsable de l'uvéite peut-il réveiller les poussées de sclérose en plaques ? S'agit-il du même agent ?

Nous ne citerons que les cas dans lesquels les signes uvéaux ont revêtu les caractères de ceux de la maladie de Harada.

OBSERVATION N° 3.

Homme de 23 ans.

1952 : uvéite bilatérale, avec papillite droite, début de périphlébites rétinienes.

1957 : méningite d'étiologie inconnue ; F.O. : chorioretinite diffuse périphérique bilatérale, à droite : soulèvement rétinien.

OBSERVATION N° 9.

Homme de 40 ans.

à 25 ans : diplopie transitoire.

à 29 ans : paraparésie régressive.

à 30 ans : incontinence urinaire persistante.

à 31 ans : iritis O.G.

à 36 et 38 ans : irido-choroïdite bilatérale torpide sans décollement rétinien.

à 40 ans : nouvel iritis O.G.

OBSERVATION N° 10.

Homme, à 17 ans : choroïdite et décollement rétinien droit.

à 22 ans : phénomènes vertigineux, léger scotome paracentral.

à 27 ans : poussées myélitiques régressives, de même à 29 ans.

OBSERVATION N° 13.

Chez une femme, évolution d'une sclérose en plaques depuis 10 ans.

1955 : opacification du vitré O.D.

1957 : uvéite bilatérale, récurrence en 1958.

CHAPITRE IV

OBSERVATION PERSONNELLE

Observation clinique

Alexis M... est âgé de 35 ans lorsqu'il est hospitalisé dans le service de neurologie du Docteur Paul Girard.

- marié, 5 enfants en bonne santé ;
- dans ses antécédents, on relève 2 crises comitiales généralisées survenues en 1959 à 6 mois d'intervalle, sans raison apparente, et non inventoriées.

L'affection actuelle débute la veille de l'hospitalisation, le 28 février 1961, par des crises comitiales généralisées. Il est à noter que depuis une huitaine de jours, le malade se plaignait de céphalées tenaces et rebelles.

A son arrivée dans le service, on constate :

- un syndrome de confusion mentale avec hallucinations, zoopsies, délire onirique, propos incohérents ;
- une hyperthermie à 39°-40°.

Ce tableau clinique conduit au diagnostic de *delirium tremens*. Une submatité de la base fait rechercher l'existence d'un foyer pneumonique, mais la radiographie pulmonaire est tout-à-fait normale.

Un premier examen ophtalmologique fait le 4 mars, ne montrera qu'une légère pâleur du segment temporal de la papille ; mais une ponction lombaire faite le 6 mars fait découvrir l'existence d'une réaction inflammatoire du liquide céphalo-rachidien, avec 17 éléments par mm³ et 0,35 g/l d'albumine, ce qui oblige à réviser le diagnostic.

Le 13 mars, la ponction lombaire retire un liquide xanthochromique avec 60 éléments (dont 90 % de lymphocytes), 2 g/l

d'albumine, et de 1,17 g/l de sucre. Le liquide est hypotendu et sa tension n'est pas modifiée par la pression jugulaire.

Toutes les recherches faites pour identifier l'agent infectieux responsable de cette méningo-encéphalite lymphocytaire ont été vaines. (BW, KHAN, VDRL : négatif, inoculation du LCR au cobaye, sérodiagnostic des leptospiroses, des infections typhiques, paratyphiques, des Rickettsioses, de la fièvre de Malte, dosage d'anticorps poliomyélitiques, réaction de fixation du complément avec l'antigène ourlien).

La numération sanguine montre une anémie modérée à 3.200.000, avec 8.200 globules blancs et 81 % de polynucléaires.

Le myélogramme montre une moelle riche avec une nette plasmocytose.

Les tests hépatiques et ionogrammes sont normaux.

Mais si ces différentes recherches n'apportent aucune précision sur l'étiologie de cette méningo-encéphalite, l'examen clinique constate un fait nouveau : l'apparition sur le scrotum de quelques ulcérations que le dermatologiste (Docteur Collomb) considère comme le témoin d'une aphtose.

Cette constatation fait suspecter une maladie de Behçet et un nouvel examen ophtalmologique est demandé à M. Bonamour. Celui-ci note le 14 mars qu'il existe bien une réaction inflammatoire de l'uvée, mais très limitée : à la partie postérieure du tractus uvéal.

Le 17 mars, il est indiqué que « ce malade présente une uvéite postérieure avec gros placards exsudatifs à la périphérie du fond d'œil, surtout en bas. On ne peut pas encore parler de décollement de la rétine, mais il est possible que celui-ci se complète. L'état du malade ne permet pas d'apprécier l'acuité visuelle, mais les papilles sont floues. Ne s'agirait-il pas d'un syndrome de Harada ? »

Un mois et demi plus tard, le 2 mai 1961, il sera constaté un décollement rétinien à niveau horizontal occupant tout le segment temporal inférieur sans déchirure, à l'œil droit. Le 27 mai, le décollement signalé précédemment sur l'œil droit n'est pas retrouvé, mais à l'œil gauche, il existe un soulèvement temporal supérieur à larges plis sans déchirure.

Dès la constatation de l'aphtose et des premiers signes d'uvéite, on institue un traitement avec cortisone, streptomycine, pénicilline et auréomycine. Sous l'influence de la thérapeutique, ou pour d'autres raisons, la température redevient normale, les aphtes disparaissent, et une ponction lombaire faite en juin recueille un liquide

qui ne contient plus que 2 éléments par mm^3 , 0,40 g/l d'albumine, et 0,65 g/l de sucre.

Mais les signes ophtalmologiques et les troubles cérébraux n'ont pas été modifiés par la thérapeutique entreprise.

Au tableau confusionnel noté au début, a fait suite une détérioration mentale progressive, rapide, massive et définitive. Toute l'activité de ce malade grabataire, incontinent, incapable de reconnaître son entourage, et dont le langage a disparu, se réduit à porter à la bouche tout ce qu'il peut agripper (draps, couvertures, déjections, stéthoscope...).

L'examen neurologique très limité du fait de cette déviation mentale, n'apporte aucun signe de localisation. Le tracé électrique (Docteur Fournet) est très perturbé ; mais les signes de souffrance cérébrale sont diffus, sans focalisation. Il n'y a pas de troubles neuro-végétatifs importants, et le sommeil lui-même n'est guère modifié.

Le 27 juillet 1961, le malade meurt, 4 mois après le début d'une affection qui s'est installée brutalement sur un mode aigu, mais qui a évolué d'une seule tenue pendant un temps assez long.

Examen anatomique

L'autopsie n'a pas montré d'altérations viscérales intéressantes, et les constatations pathologiques étaient limitées à l'encéphale et aux globes oculaires (Laboratoire du Professeur Paul Girard, n° 2578).

I. — MACROSCOPIQUEMENT

le cerveau apparaît très déformé. Sur la convexité des hémisphères, il existe un léger épaississement de l'arachnoïde avec une tâche échyмотique sur le lobe occipital gauche. Les lésions d'arachnoïdite sont cependant plus évidentes à la base du cerveau et principalement, dans la région opto-chiasmatique et la grande citerne.

Mais on est surtout frappé par l'aspect anormal des 2 pôles temporaux, qui paraissent flétris, fripés, déprimés en godet et de consistance molle. Ces dépressions sont un peu plus importantes sur la face inférieure du pôle temporal droit, où elles atteignent presque les dimensions d'une extrémité digitale.

La nature de ces déformations paraît évidente sur les coupes du cerveau, qui montrent l'existence d'importantes lésions nécrotiques ayant entraîné par place la destruction à peu près complète de l'écorce cérébrale. Ces lésions destructives sont en effet limitées à certains territoires particuliers, et confinées à la substance grise. Elles ont leur intensité maxima sur les faces interne et inférieure des 2/3 antérieurs des lobes temporaux. Les mêmes lésions se retrouvent sur la lèvre inférieure et dans le fond de l'insula, ainsi que sur les circonvolutions sus-calleuses. Elles sont à peu près symétriques, mais prédominent cependant sur l'hémisphère droit. Partout ailleurs, le cortex semble normal (fig. 2).



Figure 2

Ajoutons qu'il n'y a pas de modification importante du volume des ventricules, et qu'il n'y a pas d'altération visible à l'œil nu de la substance blanche, des noyaux gris centraux, du tronc cérébral et du cervelet.

II. — L'EXAMEN HISTOLOGIQUE

a porté sur l'œil et l'encéphale.

1. *Le globe oculaire*, inclus en paraffine et celloïdine, a été coloré par hemalun-phloxine-safran. L'examen des coupes a montré d'importantes lésions d'uvéïte exsudative, inflammatoire, localisées au segment postérieur du tractus uvéal, débutant et atteignant rapidement leur maximum d'intensité à partir de l'ora serrata, pour s'atténuer peu à peu vers la papille. A ces lésions de l'uvéïe, s'associent un décollement rétinien et une rétinite inflammatoire.

a) Sur le tractus uvéal postérieur (fig. 1 b), la choroïde renferme une abondante infiltration inflammatoire composée de cellules mononuclées, de type lymphocytaire, plasmocytaire ou histiocytaire, avec de très rares polynucléaires et de très nombreuses cellules pigmentées choroïdiennes dissociées et dispersées par l'infiltrat ; celui-ci n'a guère de caractère spécifique : Nous n'y avons trouvé aucune inclusion intra-cellulaire, et n'avons relevé qu'un aspect isolé et discutable de cellule multinuclée. Les vaisseaux de la lame vasculaire sont congestifs, et l'épithélium pigmentaire interne est décollé, ou dissocié, disparu même par places.



Figure 1 b

b) Par contre, le corps ciliaire et l'iris (fig. 1 a) ne renferment qu'un œdème interstitiel discret et, au voisinage de l'ora serrata, de très rares cellules inflammatoires mononuclées, dont le nombre est d'ailleurs si réduit, qu'il n'y a aucune comparaison possible avec l'infiltration massive de l'uvée postérieure.

c) Au contraire, la rétine est nettement décollée dans sa partie inférieure. Elle n'est pas déchirée, et le décollement est occupé par un liquide coloré uniformément par la phloxine, et sans cellule inflammatoire. Cependant, il existe sur la rétine, en plusieurs points, d'importants infiltrats péri-vasculaires à cellules rondes, réalisant l'aspect anatomique d'une rétinite inflammatoire authentique (fig. 1 c).

d) Sur le nerf optique, les lésions sont moins évidentes ; cependant, en un point fut constaté un nodule inflammatoire, d'ailleurs peu important.

2. *L'encéphale*, a fait l'objet de prélèvements partiels, inclus en paraffine, colorés par hemalun-phloxine-safran, et de prélèvements pour grandes coupes des deux lobes frontaux, de l'hémisphère droit au maximum des lésions temporales (plein développement des noyaux gris centraux), des lobes occipitaux. Les blocs inclus en celloïdine ont été colorés en hemalun-phloxine-safran, bleu de toluidine, technique myélinique de Woelcke.

a) *Topographie des lésions :*

L'étude histologique ne fait que confirmer les données macroscopiques, montrant des lésions électives qui correspondent exactement à celles observées dans l'encéphalite nécrosante.

Sur les lobes frontaux, elles touchent avec prédilection les circonvolutions sus-calleuses (circonvolutions limbiques et gyrus cinguli) ; on les retrouve à un moindre degré, dans la partie orbitaire de la première frontale (gyrus rectus), et les circonvolutions immédiatement voisines.

Partout ailleurs, en frontale, le cortex est respecté ; les préparations myéliniques montrent une décoloration accusée de la substance blanche, limitée à la partie immédiatement en contact avec les lésions corticales.

Sur la coupe d'hémisphère droit passant par le plein développement des lésions macroscopiques, la presque totalité du lobe temporal paraît remanié et les altérations débordent nettement sur

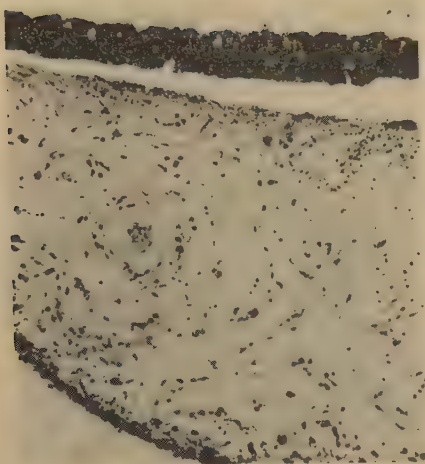


Figure 1 a

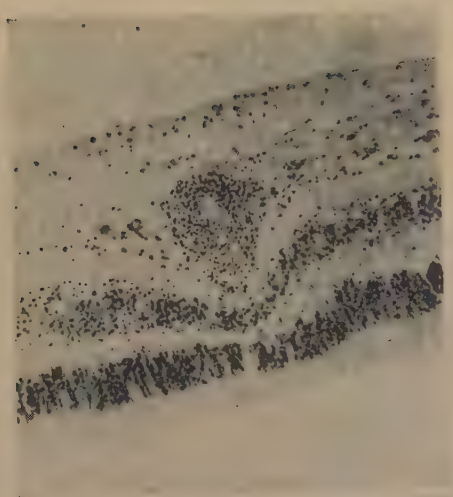


Figure 1 c

l'hippocampe ; on les retrouve également dans le fond et à la partie interne de la lèvre insulaire inférieure (fig. 3) ; enfin, à un degré moindre, sur les circonvolutions sus-calleuses. Les noyaux gris centraux sont indemnes, et la substance blanche n'est décolorée qu'au voisinage des graves lésions corticales.

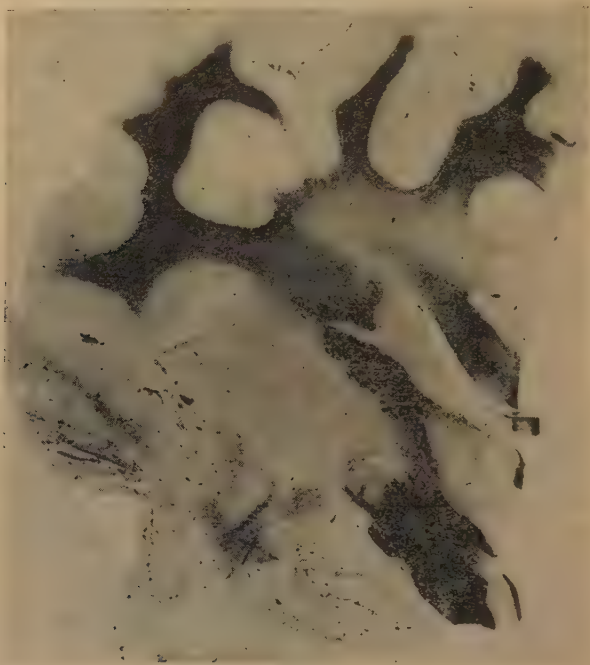


Figure 3

Les prélèvements occipitaux n'ont pas montré d'atteinte notable.

Dans le tronc cérébral, on a pu constater de très rares infiltrats cellulaires de petite taille, toujours discrets et sans foyer nécrotique évident.

b) *Structure des lésions :*

Dans les zones d'atteinte majeure (lobe temporal, circonvolution limbique, insula), la structure du cortex a disparu sur toutes ses couches, remplacée par un magma nécrotique et inflammatoire fait de débris gliofibrillaires, de nombreux corps granuleux, de nappes diffuses et manchons périvasculaires à cellules rondes (avec de très rares polynucléaires), enfin de plages à gros astrocytes « gonflés » (fig. 4, 5, 6).



Figure 4



Figure 5

Au-dessous de ces lésions destructives, c'est-à-dire à la jonction de la substance blanche et du cortex, s'observent une forte gliose et de nombreuses plages et manchons inflammatoires, qui vont en s'atténuant vers la profondeur de la substance blanche.

Le type de ces lésions est celui d'une encéphalite « polioclastique » atteignant avec prédilection le cortex gris, alors que les lésions de la substance blanche sont de toute évidence secondaires.

Dans les zones moins atteintes (au voisinage des lésions précédentes, dans le gyrus droit), on observe un état spongieux avec disparition neuronale plus ou moins accusée, gliose astrocytaire, infiltrats et manchons lymphocytaires d'abondance variable (fig. 6).



Figure 6

Enfin, à distance, on peut retrouver des lésions plus discrètes, sous la forme de quelques cellules gliales en bâtonnets, de petits nodules microgliaux corticaux ou sous-corticaux, mais sans nécrose véritable.

Il est à remarquer que ces divers types lésionnels voisinent les uns avec les autres de façon assez singulière. Au niveau de certains sillons, la totalité du cortex est détruite, mais sur d'autres, une seule des lèvres est atteinte de lésions polioclastiques, l'intensité du processus diminuant parfois de façon assez brusque au fond du sillon (fig. 6).

III. — LES MÉNINGES

montrent une importante réaction inflammatoire composée de lymphocytes, d'histiocytes, de macrophages pigmentés, infiltration maximale en regard des lésions corticales, mais qui se retrouve cependant sur tous les prélèvements.

Notons enfin qu'il n'a pas été trouvé d'inclusion intra-cellulaires, et que les vaisseaux, congestifs, ne présentaient aucune altération thrombotique.

CHAPITRE V

L'ENCEPHALITE NECROSANTE AIGUE

En définitive, chez ce malade qui présente une uvéite postérieure ayant tous les caractères ophtalmologiques de la Maladie de Harada, on a eu la surprise de constater à l'examen des centres nerveux, les lésions de l'encéphalite nécrosante aiguë. L'existence de celles-ci n'avait jamais encore été mentionnée dans la littérature. Il nous a semblé intéressant de faire un bref rappel de cette encéphalite.

La connaissance de l'encéphalite nécrosante aiguë a fait de grands progrès à la suite des travaux de l'Ecole Belge, et particulièrement des études de Van Bogaert, Adams, Brihaye. Le problème étiologique reste en suspens, mais la possibilité d'un agent viral voisin du virus herpétique peut être envisagée car, comme l'a montré Brihaye, sur le plan clinique l'encéphalite herpétique et l'encéphalite nécrosante aiguë n'offrent pas de différence ; et surtout, les lésions anatomo-pathologiques dans les deux cas présentent de grandes ressemblances.

Les caractères étiologiques de l'encéphalite nécrosante aiguë sont inconstants. Les différents cas observés sont apparus chez des individus de tout âge, sans différenciation de sexe. Il n'a pas été mis en évidence d'affinité raciale, ni de notion épidémique.

Sa durée d'évolution est en général des plus brèves, entraînant la mort du malade en 2 à 15 jours. Cependant il existe une observation de guérison, le diagnostic ayant été fait sur biopsie cérébrale, quelques observations de plusieurs semaines, et une observation de 4 mois. Mais ce sont des cas exceptionnels.

Etude clinique

Les premiers symptômes de la maladie sont souvent des signes viscéraux de type infectieux. Puis très rapidement, en 2 à 3 jours, s'installe un tableau neurologique d'emblée très grave :

- Les troubles de la conscience sont majeurs ;
- Le malade présente des mouvements épileptiques, et l'examen met en évidence des signes d'atteinte pyramidale et extrapyramidale ;
- Un déficit des nerfs crâniens, des signes cérébelleux ou sensitifs sont beaucoup plus rares.

Le malade meurt dans le coma.

Les examens objectifs montrent des perturbations dans le liquide céphalo-rachidien : Il existe une hyperlymphocytose allant de 10 à 300 éléments par mm³. L'albuminorachie est normale ou légèrement augmentée, la glycorachie également. Le taux des chlorures est normal.

Enfin, l'électro-encéphalogramme révèle une polyrythmie lente et diffuse. A noter que dans aucun des cas observés, il n'a été remarqué de manifestations cutanées du type aphtose ou lésions herpétiques.

C'est donc là le tableau d'une encéphalite qui, en elle-même, n'offre rien de caractéristique. Il faut cependant souligner que cette encéphalite se traduit au niveau du liquide céphalo-rachidien et sur les tracés électro-encéphalographiques, de la même façon que l'encéphalite des uvéo-méningites.

Anatomo-Pathologie

Le diagnostic rétrospectif peut être fait lors des examens anatomo-pathologiques, car la localisation et le caractère des lésions relevées au niveau de l'encéphale, en font une entité à part dans le groupe très étendu des encéphalites.

L'anatomo-pathologie de l'encéphalite nécrosante aiguë a été particulièrement étudiée par Van Bogaert.

I. — MACROSCOPIQUEMENT

l'encéphale présente des foyers de congestion vasculaire, surtout au niveau des lobes temporaux.

Parfois le cortex paraît liquéfié, et rappelle l'abcès intracérébral.

II. — LES LÉSIONS SIÈGENT

sur la substance grise, avec une prédilection pour celle du cortex. Elles ne sont pas symétriques, pouvant même être localisées sur un seul hémisphère. Enfin et surtout, c'est au niveau du rhinencéphale et de l'insula, que les atteintes sont les plus importantes.

III. — L'ASPECT MICROSCOPIQUE

est celui d'une nécrose.

Les foyers de nécrose avec réactions inflammatoires, se prolongent vers les formations grises centrales. Les zones de nécrose s'accompagnent d'infiltrations inflammatoires et d'une démyélinisation des axes blancs dans les circonvolutions nécrosées.

La nécrose est massive ; elle débute par un accollement de plasmocytes aux capillaires, avec une réaction microgliale et astrocytaire peu importante d'abord, mais qui augmente avec l'infiltration : Puis la nécrose cellulaire se multiplie.

Enfin, dans un certain nombre de cas d'encéphalites nécrosantes aiguës, des techniques histologiques particulières ont permis de mettre en évidence des inclusions intranucléaires que Brihaye, avec Cowdry, classe dans le type A.

Bien que des inclusions intranucléaires de ce type aient été signalées dans certains gliomes, ou au cours d'intoxications chimiques, leur présence plaide pour l'origine virale de l'affection. Par contre leurs caractères histochimiques n'apportent pas de diagnostic différentiel dans les encéphalites.

Tel est l'aspect clinique et anatomo-pathologique de l'encéphalite nécrosante aiguë.

Discussion étiologique

Si l'on exclut l'encéphalite herpétique de l'enfant qui est rarement nécrotique, on est frappé par la similitude des lésions entre ces deux encéphalites.

La topographie est la même, les lésions siégeant sur le cortex, et plus particulièrement dans le rhinencéphale. Il s'agit également d'énormes foyers nécrotiques avec, en voisinage des zones nécrosées, une démyélinisation des fibres blanches. Enfin les inclusions intranucléaires sont présentes.

Devant cette ressemblance anatomique des lésions encéphaliques, on est tenté d'incriminer le même agent viral. Cependant, les lésions nécrotiques n'ont pas la même importance, ni la même extension dans les deux encéphalites ; et surtout la nécrose n'est pas spécifique du virus herpétique. Car, d'une part, il existe des nécroses encéphaliques provoquées par d'autres virus que celui de l'herpès, c'est le cas du virus de la chorioméningite lymphocytaire. D'autre part, l'encéphalite herpétique peut exister sans lésion nécrosante. Celle du nouveau-né est rarement nécrotique. Quant à celle provoquée expérimentalement chez le lapin, elle ne se traduit que par des infiltrations inflammatoires banales, et des nodules gliaux, les dégénérescences cellulaires sont exceptionnelles.

Donc l'incertitude persiste pour préciser l'agent infectieux responsable de l'encéphalite nécrosante. *Ses lésions anatomiques, pour la plupart des auteurs et Van Bogaert, ne sont pas le privilège exclusif de l'infection herpétique. Elles correspondent certainement à un type anatomique très particulier d'encéphalite, mais certainement pas à une étiologie univoque.*

CHAPITRE VI

DISCUSSIONS CONCERNANT LA SITUATION NOSOLOGIQUE DES UVEO-ENCEPHALITES

En définitive, le problème posé par notre malade présente un triple intérêt :

- *Pour le neuro-pathologiste*, il s'est agi cliniquement d'une encéphalite, qui correspondait anatomiquement à une encéphalite nécrosante polioclastique.
- *Pour l'ophtalmologiste*, l'uvéite uniquement localisée au pôle postérieur et s'accompagnant de décollement rétinien bilatéral sans déchirure, signe le diagnostic de Maladie de Harada.
- *Pour le dermatologiste*, l'aphtose est responsable des ulcérations scrotales.

S'agit-il d'une maladie spécifique groupant les trois syndromes ?
L'étiologie permet-elle d'en prouver l'individualité ?

Discussion anatomique de l'encéphalite

Dans la littérature, nous n'avons pas découvert d'examen histologique des centres nerveux au cours des trois uvéo-méningites classiques : Harada, Vogt-Koyanagi et Ophtalmie Sympathique. Ceci s'explique aisément par le fait que le tableau encéphalitique est rarement au premier plan, et plus rarement encore responsable de l'exitus. Par contre, dans la Maladie de Behçet, l'encéphalite a fait l'objet de plus amples investigations et ses caractères histologiques ont été décrits.

D'après les cas rapportés, nous pouvons classer les encéphalites en quatre types anatomiques :

1. *L'encéphalite banale*, non spécifique, décrite par Alajouanine-Castaigne-Lhermitte, dans un cas de Maladie de Behçet, en 1961. Il s'agit avant tout de lésions inflammatoires à type d'infiltration lymphocytaire véritablement péri-vasculaire. Quelques nodules micro-gliaux, mais il n'y a pas de lésions nécrotiques. L'infiltration est localisée à la base du cerveau, au nerf et au chiasma optique, à la région hypothalamique antérieure.
2. *L'encéphalite décrite par Mac Henemey* dans une maladie de Behçet a la même topographie, mais il s'agit ici de multiples foyers de ramollissements disséminés, en relation avec les vaisseaux et s'accompagnant d'une infiltration lymphocytaire péri-vasculaire. L'observation de Garde a les mêmes caractères anatomiques mais il ne s'agissait pas d'une authentique maladie de Behçet.
3. *L'encéphalite granulomateuse* rencontrée dans la Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, bien spécifique, ne peut être envisagée dans les maladies de Harada et de Vogt-Koyanagi.
4. Le dernier *type anatomique* est celui de notre observation. Les importantes lésions nécrosantes, jamais décrites dans la maladie de Behçet, offrent les caractères de l'encéphalite nécrosante aiguë.

Outre les caractères histologiques des lésions et leur topographie (circonvolutions temporale, orbitaire, sus-calleuse, insulaire), le tableau clinique de notre observation personnelle ressemble beaucoup à celui de l'encéphalite nécrosante aiguë.

Cependant :

— La durée d'évolution de notre cas est à la limite de celle des encéphalites nécrosantes aiguës. La mort survient habituellement en quelques jours. Une des observations relevées par Brihaye (Adams et Van Bogaert), donne le décès au quatrième mois d'évolution, et Goirault signale une évolution d'un an.

— Du point de vue anatomique, il n'a pas été trouvé d'inclusions intra-nucléaires.

— Enfin, dans aucune des observations d'encéphalite nécrosante, n'est signalée l'existence d'une aphtose ou d'une uvéite associée. Il n'a jamais été fait d'examen histologique des globes oculaires dans ces encéphalites. Il est vrai que si notre malade était décédé dans les délais habituels de la maladie, nous n'aurions eu l'occasion d'observer ni l'aphtose ni l'uvéite.

Discussion du diagnostic ophtalmologique

Du vivant du malade, le diagnostic posé fut celui de Maladie de Harada ; les signes ophtalmologiques étaient absolument catégoriques :

- uvéite postérieure bilatérale à gros placards exsudatifs ;
- décollement rétinien bilatéral sans déchirure ;
- intégrité du segment antérieur.

Il s'agit donc là d'une uvéite uniquement postérieure. La neuro-rétinite fut confirmée par l'examen anatomique.

Ainsi décrite, elle s'oppose aux critères cliniques et anatomiques de l'uvéite récidivante à hypopion de Behçet, où les lésions siègent dans la chambre antérieure de l'œil.

Elle se distingue aussi de l'uvéite de Vogt-Koyanagi qui, elle, se situe sur le segment antérieur de l'œil (bien que Koyanagi signale la possibilité de décollement rétinien). Dans notre observation, il n'existe pas de lésion de l'iris. *Actuellement, certains auteurs ont tendance à admettre que les maladies de Harada et de Vogt-Koyanagi ne sont que deux variétés d'une même affection (le syndrome oculo-oto-cutané de Yuge).*

L'Ophtalmie Sympathique fait partie du même groupe nosologique, mais ses circonstances étiologiques sont bien précises : lésions traumatiques du segment antérieur. D'autre part, les lésions anatomiques sont représentées par une inflammation spécifique à type de cellules épithélioïdes et de cellules géantes, ce qui n'est nullement le cas dans notre observation.

Enfin le syndrome uvéo-parotidien de Heerfordt comprend une uvéite chronique dont les lésions granulomateuses nodulaires ressemblent à celles des follicules de la sarcoïdose de Besnier-Boeck-Schaumann.

Ophtalmologiquement, nous admettons donc que notre observation correspond bien à la maladie décrite par Harada. Cependant un certain nombre de points restent à expliquer :

— *L'absence des troubles cutanés et pigmentaires* chez notre malade. Il faut savoir que ceux-ci se manifestent très tardivement dans l'évolution. Par ailleurs ces signes sont plus fréquents dans le Vogt-Koyanagi. Dans ses cinq cas types, Harada avait noté chez un seul de la poliose et de l'alopecie.

— *La présence de l'aphtose scrotale*. Celle-ci étant l'apanage de la maladie de Behçet, nous a fait discuter ce diagnostic, mais c'était le seul argument dans ce sens, et si l'on admet le Behçet, il nous faut contester toute valeur diagnostique aux critères ophtalmologiques des uvéites. Il s'agissait bien d'aphtes et non d'ulcérations herpétiques.

— *Enfin la gravité des signes neurologiques* qui ont entraîné la mort du sujet, surprend un peu dans le cadre de la maladie de Harada.

Dans le cas cité par Magitot-Dubois-Poulsen, le tableau neurologique est tout aussi dramatique, mais la rétrocession est rapide et la récupération pratiquement complète.

Dans le cas de Alajouanine-Boudin-Sabouraud, le syndrome confusionnel est considérable et laisse une détérioration mentale définitive. Ce fait, ajouté à l'unilatéralité des lésions uvéales, et à la précession d'une hépatite ictérique, a joué contre le diagnostic de Harada.

Précédemment, nous avons insisté sur les formes de transition entre Vogt-Koyanagi et maladie de Harada, qui font que l'on a tendance à les grouper en une seule maladie. Compte tenu de toutes ces considérations, on arrive à penser que les critères ophtalmologiques sont insuffisants pour individualiser cette uvéite comme une maladie spécifique.

Discussion étiologique

Nos constatations anatomo-cliniques ne permettent pas de résoudre le problème étiologique.

I. — QUELQUES ARGUMENTS PEUVENT JOUER EN FAVEUR DE L'ÉTIOLOGIE VIRALE :

— Une des cinq uvéo-méningites, l'uvéite de Behçet, est une maladie à virus, prouvée expérimentalement.

— L'observation citée par Mme Schiff-Wertheimer, est celle d'une uvéo-méningite post-traumatique dans laquelle l'examen du liquide céphalo-rachidien a isolé un virus « probablement herpétique » (Lépine). L'inoculation du liquide de la chambre antérieure fut négative.

— Par ailleurs, nous nous avons été frappé de rencontrer dans trois cas de maladie de Harada, l'existence d'une hépatite à virus, soit précédent l'uvéo-méningite, c'est le cas d'Alajouanine, soit entraînant une issue fatale au décours de l'uvéite, observation de Guidici, et observation de Milosevic.

— Enfin au chapitre V, nous avons signalé les similitudes entre l'encéphalite nécosante, et l'encéphalite herpétique, si bien que devant l'encéphalite de notre malade, on a tendance à la considérer comme une réaction identique au même agent viral.

Mais actuellement, la tendance est d'admettre que l'encéphalite nécosante, avec sa topographie et ses caractères pourtant si spécifiques, n'est qu'un aspect anatomique auquel aboutissent divers processus encéphalitiques d'étiologie multiple. Ainsi sa constatation dans notre cas ne nous permet aucune conclusion étiologique.

La plupart des auteurs français admettent la théorie virale. Mais le virus, si virus il y a, reste inconnu. Tous les travaux expérimentaux n'ont pas permis son isolement. Il y a certainement intérêt à continuer les recherches dans ce sens, et il est possible que le virus soit un jour découvert, faisant alors de la Maladie de Harada une maladie autonome, individualisée par des critères ophtalmologiques, neurologiques et étiologiques.

Mais la recherche de cette étiologie virale ne doit pas faire abandonner celle des autres étiologies. Et tout au long de cette étude, nous avons déjà souligné un certain nombre d'arguments en faveur de la théorie d'auto-immunisation.

II. — LA THÉORIE D'AUTO-IMMUNISATION s'appuie :

— Sur l'hypothèse concernant la position particulière de la chorio-rétine vis-à-vis des processus immunitaires généraux, ce qui la place dans les mêmes conditions que l'encéphale et les méninges.

— Sur les travaux expérimentaux.

L'inoculation de virus ou d'agent microbien n'a jamais déclenché une uvéo-encéphalite proprement dite, mais soit une encéphalite, soit une uvéite isolée, selon le mode d'injection.

Expérimentalement, il existe un mélange encéphalitogène (broyat de cerveau avec comme adjuvant, du bacille de Koch tué, et de la lanoline — mélange de Freud —) capable de provoquer en une seule injection dans un cas sur deux, une leuco-encéphalite péri-veineuse chez le cobaye.

En se basant sur ces travaux, Collins a préparé un mélange de tissu uvéal avec le même adjuvant. L'injection au cobaye déclenche une choroïdite.

— Ajoutons encore que les lésions trouvées au niveau de la rétine sont du type rétinite péri-veineuse, lésions très proches de celles de la leuco-encéphalite péri-veineuse (encéphalite dite allergique).

— Dans un certain nombre de nos observations, le tableau neurologique faisait discuter le diagnostic de sclérose multiloculaire. C'est à propos de la sclérose multiloculaire, que les auteurs ont mis en évidence le phénomène expérimental de la leuco-encéphalite par injection de mélange encéphalitogène, basé sur la théorie d'auto-immunisation. Devant ce faisceau d'arguments, un certain nombre d'auteurs admettent que la théorie d'auto-immunisation, bien qu'incomplète, paraisse la plus plausible à l'heure actuelle, parce que la plus fructueuse au point de vue expérimental.

Pour conclure cette étude, nous pensons que si les critères ophtalmologiques de la Maladie de Harada sont bien définis, il n'en est pas de même sur les autres plans. La variété des formes neurologiques cliniques, la non spécificité des lésions anatomiques, la multiplicité des théories étiologiques lui diminuent son individualité ophtalmologique. Dans notre cas personnel, il nous paraît dangereux de vouloir identifier une nouvelle forme d'uvéonévrxite idiopathique caractérisée par :

- une uvéite postérieure,
- une aphthose,
- une encéphalite nécrosante.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ADAMS R.-D., BERGER E.C., VAN BOGAERT L. — « Remarks on three new cases of acute necrotizing encephalitis » - in « Encephalitides » (Proceedings of a symposium on the neuropathology, electroencephalography and biochemistry of encephalitides), Amsterdam, Elsevier Publishing C° édit., 1961, pp. 266-289.
- ALAJOUANINE Th., BOUDIN G., SABOURAUD O., DUCROT H. — Sur une méningo-encéphalite avec uvéite unilatérale et décollement de la rétine faisant suite à une hépatite ictérigène à rechutes avec persistance depuis six mois d'un syndrome confusionnel avec dilatation ventriculaire et altérations du L.C.R. *Revue Neurologique*, 1953, n° 89, 281-285.
- ALAJOUANINE Th., CASTAIGNE P., LHERMITTE F., CAMBIER J. et GAUTHIER J.-C. — La méningo-encéphalite de la maladie de Behçet. A propos d'une observation anatomo-clinique. *Revue Neurologique*, 1961, 104, I, 62-66.
- AOUCHICHE M. — Formes cliniques des uvéo-méningites. *Conférences Lyonnaises d'ophtalmologie*, 1959, n° 49.
- ARDOIN M., JOURDAIN M., BOULANGER P. — Uvéo-méningite lymphocytaire avec décollement rétinien bilatéral. *C.R. Bull. Soc. Ophtal. France*, 1952, 2, 165-170.
- ARDOIN M., CATROS A., CARROT E., EON M. — Maladie de Behçet s'accompagnant de manifestations neurologiques. *Bull. Soc. Ophtal. France*, 1958, 1, 73-80.
- AVANZA C. — Maladie de Harada avec dégénérescence tapéto-rétinienne secondaire (étude clinique et électrorétinographique). *Bull. Soc. franç. Ophtal.* 1960, 73, 213-221.
- BARIETY M. — Leptospirose caniculaire à forme fébrile et méningée avec uvéite. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1961, janvier, 42-50.
- BARON A., CHARBONNEL A., BARON F. — Maladie de Harada (à propos d'un cas). *Revue O.N.O.*, 1952, 24, 2-3, 101-106.
- BARRANCO R. — La participation meningeal en las uveitis. *Archivos de la Sociedad oft. hispano*, 1959, 3, 786-795.
- BEAUVIEUX J., de GRAILLY, BESSIÈRE, LÉGER H. — Les uvéo-méningo-encéphalites à virus. *Progrès Médical*, 1954, 82, 383-387.
- BEAUVIEUX J., de GRAILLY, LÉGER, BLANC. — Syndrome adipo-génital par méningo-uvéite probablement virale. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1954, 70, 690.

- BÉNÉDICT W.-M., BÉNÉDICT W.-L. — Uvitis, poliosis and alopecia in sibling. A case report. *Arch. of Opht.*, 1951, 46-510.
- BENGISU N., SEZER N. — Isolement du virus de la maladie de Behçet dans l'hypopion. *Presse Médicale*, n° 1, 1960, 19. An.
- BESSIÈRE E., CORCELLE L. — Uvéo-méningites lymphocytaires aiguës cryptogénétiques et maladie de Harada. *Arch. Ophtal.*, 1945, 5, 344-348.
- BESSIÈRE, VÉRIN. — A propos d'un cas d'uvéo-papillite. *Presse Médicale*, 1960, n° 20, 781. An.
- BOERI R. — Le uveo-meningiti. *Minerva Medica*, 1961, 52-77, 3326.
- BONNET P. — Inflammations diffuses du tractus uvéal. *Ophtalmologie clinique*, première édition, Paris — Doin et Cie — 1952, 448-467.
- BONNET J.-L., MOREAU P.-G. — Uvéo-méningite d'origine indéterminée. *Soc. d'Opht. de France*, 1955, 1, 691-693.
- BOUZAS A. — Cas de maladie de Harada. *Bull. Soc. Hellen. Ophtal.*, 1959, 26, 178-179.
- BOUZAS A. — Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Presse Médicale*, 1960, n° 1, 19.
- BRIHAYE J. — Etude des encéphalites herpétiques et des encéphalites nécrosantes aiguës. *Acta neurologica Belgica*, 1959, LIX, janvier, 1-114.
- BRUNO M.-G., Mc PHERSON S. — Harada's disease. — *American Journal of Ophtalmology*, 1949, 32, 513-522.
- BUISSON S. — Valeur séméiologique et diagnostic du symptôme : L'uvéïte récidivante à hypopion. *Conférences Lyonnaises d'Ophtalmologie*, 1958, n° 39, février-mars, 1-18.
- Mlle CANTAT, GIBERT M., ROUHER. — L'électro-encéphalogramme et le liquide céphalorachidien dans les uvéo-méningites et les uvéïtes. *Soc. d'Opht. de France*, 1958, 2, 595-600.
- CASEY T.-A., SAMMAN P.-D. — Two cases of Vogt-Koyanagi - Harada disease. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1960, 53, 963-964. An. : *Opht. Liter*, 1961, XIV, 4, 529.
- CAVARA. — Rôle des virus dans l'étiologie des uvéïtes. XVII^e. *Concilium Ophtalmologicum*, 1954, vol. II, 1418-1449 (University of Toronto press, 1955).
- CHARAMIS J. — Maladie de Harada. *Bull. Soc. Hellen. Ophtal.* 1950, 18-1, 53-54. Analyses : *Ann. Oculist.* (Paris), 1951, 184-10, 950.
- COIRAULT R., DE AJURIAGUERRA J., VEDRENNE. — Chronic necrotizing encephalitis involving mainly the white matter of the temporal lobe and rhinencephalon. *Encephalitides*, Amsterdam, Elsevier Publishing C° édit., 1961, 283-289.
- CORCELLE, MONTOUROY, VÉRIN. — Maladie de Harada. *Bull. Soc. Oph. France*, 1959, 11, 784-788.
- CORDES F.-C. — Harada's disease treated with cortisone. *C.R. : Amer. J. Ophtal.*, 1955, 39-4 (part 1) 499-509.
- CRÉMIEUX A., ALLIEZ J., PUJOL R., Mme GÉRIN. — Méningo-uvéo-papillite à début oculaire et à évolution lentement favorable. *Revue O.N.O.*, 1959, n° 7, 425-429.

- DEJEAN Ch., VIALLEFONT M. — A propos d'un cas de maladie de Harada observé à 18 ans d'intervalle. *Bull. Soc. Ophtal. France*, 1956, 7, 709.
- DEREUX J. — Uvéite isolée de nature indéterminée avec signes importants d'atteinte nerveuse (Syndrome de Parinaud et troubles vestibulaires). *Revue Neurologique*, 1953, 2, 89, 285-287.
- DESVIGNES P. — Le problème des irido-cyclites non traumatiques. *Sem. Hôp. Paris*, 1950, 59, 2833-2852.
- DOLFUSS A., GARCIN R., GUILLAUME. — Un cas probable de syndrome de Harada (iridocyclite bilatérale avec syndrome méningé). *Soc. Opht. Paris*, 1940, octobre.
- DOLFUSS A., GIROUD P., HAYE C. — Un cas d'uvéopapillite bilatérale à néorickettsie. *P.M.*, 1959, janvier, n° 2, 73. An.
- DRAGANESCO S., LASCO F. — Les manifestations rares du syndrome méningo-uvéal. *Ann. d'Ocul.*, 1958, 1, 292-295.
- EUZIÈRE J., PAGES P., COMBIER C. — Polynévrites récidivantes avec alopécie et atrophie optique. *Revue Neurologique*, 1951, 84, 343.
- EVANS A.D., PALLIS C.A., SPILLANE J.D. — Involvement of the nervous system in Behçet's syndrome Report of three cases and isolation of virus. *The Lancet*, 1957, 273, 6991, 349-353.
- FARNARIER G., MOUREN P. — Méningo-uvéite. Maladie de Harada. *Revue O.N.O., Paris*, 1950, 22-1, 39-41.
- FINE B.S., GILLIGAN J.M. — The Vogt-Koyanagi Syndrome. *Americ. J. Ophtalm.*, 1957, 43, 433-440.
- FUCHS A. — Répartition géographique des maladies de Harada et de Vogt-Koyanagi. *Journ. Opht. Soc.*, 1959, n° 27-28, 4-9.
- Mlle GAILLOT. — Les uvéo-méningo-encéphalites. *Conférences Lyonnaises d'Ophtalmologie*, série 1956-57, mai 1957, n° 34.
- GARCIN R. — A propos de quelques observations d'uvéonévrites et en particulier d'association d'uvéite et de syndromes neurologiques du type de la sclérose en plaques. *Laval Médical*, 1958, 26, n° 4.
- GARDE A., TOMMASI M., PELLET M. — A propos d'une observation anatomo-clinique d'encéphalomyélite disséminée associée à une uvéite. *Revue Neurologique*, 1957, 2, 97, 139-142.
- GARDE A., EXBRAYAT C., ROBERT J.-M., MÉGARD M. — Maladie de Behçet avec méningo-myélo-encéphalite. *Lyon Médical*, 1958, 38, 363-371.
- GARDE A., MÉGARD M., TOMMASI M. — Les encéphalomyélites disséminées associées à une uvéite. *R.L.M.*, 1958, n° 17, 1053-1063.
- GAYOT H., LAVILLAUREIX J., GRUNER J. — Uvéo-encéphalite aviaire. *P.M.*, 1961, n° 15, 701.
- GIGNOUX M., MARTIN H. — Les uvéo-méningo-encéphalites avec surdité. *Le Journal de Médecine de Lyon*, 1961, 999, 1601-1610.
- GIORDANO A. — Un caso di morto di Harada. Vogt-Koyanagi. *Minerva Medica*, 1959, 50, 49, 2068.

- GODDE, JOLLY D. — La périphlébite rétinienne. Les uvéo-méningites et méningo-encéphalites à virus. *Bull. Soc. Ophtal. France*, 1961, 4 bis, 45-48.
- GUIDICI P. — La place nosologique des uvéo-méningites. *Thèse Alger*, 1958.
- HAGUE E.-B. — Uvéitis, dysacusia, alopecia, poliosis and vitiligo. *Arch. of Opht.*, 1944, 31, 520-562.
- HALLERMANN W. — Uvéo-meningitisches Syndrom und Elektroencephalogram. *Ber. Dtsch. Ophtal. Ges. Heidelberg*, 1951, 57, 296-298. Analyses : *Ophtal. Lit. (Lond.)*, 1952, 5-5, 954.
- HARTEMANN P., SCHMITT J., TRIDON P., LAXENAIRE M. — A propos d'un cas de maladie de Behçet : l'uvéo-névrxite. *Revue Neurologique*, 1960, 1, 102, 521-525.
- HARTEMANN P. — La méningo-encéphalite des uvéites chroniques à virus. *Thèse Médecine*, Nancy, 1953, 101 pages, Georges Thomas éditeur.
- HERMANN P. — A propos d'un cas de maladie de Harada. *Bull. Soc. Ophtal. Franç.*, 1960, 12, 671-676.
- HOGAN M., ZIMMERMAN L. — *Ophtalmic Pathology. An atlas and textbook*. 2^e édition, Philadelphie, W.-B. Saunders Company, 1962.
- IKUI H., HIROISHI M., FURUYOSHI Y. — Histopathologie des uvéites idiopathiques de Vogt-Koyanagi. *Act. Soc. Opht. Japan*, 1952, septembre, 1079-1091. *An. Arch. d'Opht.*, 1954, 1, 105.
- JOANNIDES TH., PARASKEVOPOULOS. — Maladie de Harada. *Bull. Soc. Hellen. Ophtal.*, 1950, 18-1, 50-53.
- KISSEL P., HARTEMANN P. — Les uvéo-névrxites de nature indéterminée. *Ann. Méd.*, 1953, 54-7, 619-632.
- KISSEL P., HARTEMANN P., LAVERGNE E. — Uvéo-névrxite grave à virus à début encéphalitique. *Revue O.N.O.*, 1954, 26, 267-273.
- KISSEL P., HARTEMANN P. — Les uvéo-névrxites idiopathiques. Livre jubilaire du Docteur L. Van Bogaert, Bruxelles, *Acta Medica Belgica*, édit., 1962, 407-423.
- Uvéo-névrxite chronique de nature indéterminée et obésité diencéphalique. *Revue Neurologique*, 1956, 2, 95, 415-419.
- KOSAKI M. — On a case of Harada's disease with optic neuromyelitis. *Folia ophtalmologica japonica*, 1957, 8-5, 220-221.
- LAFON R., PAGES P., CAZABAN R., LABAUGE R. — Uvéite récidivante, uvéopapillite et labyrinthite au cours d'une spondylarthrite ankylosante. *Revue O.N.O.*, 1959, 2, 117.
- LAMACHE A., ARDOUIN M. — La méningo-encéphalite de la maladie de Harada. *Revue O.N.O.*, 1958, 8, 482-485.
- LARMANDE A., GUIDICI P., ORFILA J. — Maladie de Harada (chronologie et valeur des symptômes oculaires). *Bull. Soc. Franç. Ophtal.*, 1958, 476-490.

- LAVERGNE V., KISSEL P. — Recherches sur la méningite herpétique expérimentale du lapin. IV^e Congrès neurologique international, Paris, 1949, 3, 238-240.
- LEBAS P. — Les syndromes oculo-cutanés. *Bull. Soc. belge Ophtal.*, 1960, 124-1, 499-521.
- LÉVY J.-P., ACHARD M., CHAMPY M. — A propos d'un cas d'uvé-encéphalite non traumatique. *Revue O.N.O.*, 1955, 26-4, 250-253.
- LOWE R.-F. — Maladie de Harada : uvéite bilatérale avec poliosis, vitiligo, alopecie et dysacousie. *Ophtal. Soc. Austral.*, 1950, 10, 11-22. *An. Arch. Opht.*, 1952, 1, 33.
- MAC MENEMEY W.-H., LAWRENCE B.-L. — Encephalomyelopathy in Behcet's disease. Report of necropsy findings in two cases. *The Lancet*, 1957, 273, 6991, 353-358.
- MAC MENEMEY W.-H., SPILLANE J. — Complications neurologiques de la maladie de Behçet. *Revue Neurologique*, 1957, 2, 97, 218.
- MAGITOT A., DUBOIS-POULSEN A. — La maladie de Harada. *Ann. Ocul.*, 1940, 177, 145-160.
- MALATESTA C. — Bilateral uveitis with retinal detachment alopecia and poliosis. *American Journal of Ophtal.*, 1952, 35-12, 1866.
- MILOSEVIC B. — Contribution à l'étude de l'étiologie de la maladie de Harada. *Archives Serbes de Médecine*, 1958, 1, février 242-251. *An.*
- MONNET P., SAINT-PIERRE A., GAILLOT M. — Encéphalopathie infantile avec uvéo-méningo-encéphalite. *Nourrisson*, 1958, 46, 246-249.
- MORIDERA Y. — Un cas de maladie de Harada associée probablement à un syndrome neurologique de Devic, traité avec résultat favorable par la prednisolone. *Folia Ophtal. Jap.*, 1959, 10/5, 379-390.
- MURAJI Y., WADA M., OKAMOTO T. — Un cas de maladie de Harada avec symptôme de névrite aiguë rétrobulbaire. *Folia Ophtal. Jap.*, 1959, 10/2, 203-205.
- NANO H.-M., GILABERT N. — Coroiditis aguda difusa enfermedad de Harada. Tratamiento con ACTH. *Sem. Méd.*, 1955, 3228, 1010-1016. *Am. : Exc. Med. Ophtal.*, 1956, 10-11, 418.
- NATAF R., LÉPINE P., BONAMOUR G. — Œil et virus. Viroses oculaires. Manifestations ophtalmologiques des maladies générales à virus. Paris, Masson, 1960, 1022 pages. 172 figures, 20 planches noires et couleurs, 954-986.
- OFFRET G., BREGEAT P. — Le problème des rapports entre les uvéites et certaines infections à virus neurotrope. *Arch. d'Opht.*, 1945, 5-210.
- Etiologie des irido-cyclites. *Sem. des Hôp. de Paris*, 1946, 20-23.
- OFFRET G., SARAUX H. — Uvéites et leptospiroses. *Revue Path. Génér.*, mars 1954, 405-426.

- ORZALESI F. — Un tipico caso di malattia di Harada. *Atti della Soc. Ophtal. Italiano*, 38° Congresso, 1949, 196-198.
- PAGLIARANI N. — Syndrome uvéo-méningitique de Harada d'origine melitococcique. *Arch. d'Ophtal.*, 1952, 12, 557.
- PALLIS C.A., FUDGE B.J. — The neurological complications of Behçet's syndrome. *Arch. Neurol. Psych.*, 1956, 75, 1, 1, 16.
- PAUTIQUE L., BONAMOUR G., MOREAU P. — Irido-choroïdite avec décollements rétiens récidivants. *Bull. Soc. d'Ophtal. de France*, 1953, 49.
- PINERO A., CARRION. — Syndromes uvéo-méningés. *Arch. Soc. Ophtal. Hisp. Amer.*, 1955, 15/7-8, 727-814 et 1956, 16/2, 196.
- PISANO E. — Ricerche etiologiche su di un caso di uveo-meningo-encefalite. *Arch. Ophtal., Paris*, 1957, 17/6, 604.
- PUIG SOLANES M. — El aspecto anatomo-clinico de la enfermedad de Vogt-Kovanagi. Estudio de catorce casos personales. *XVII° Conclum Ophtal.*, 1954, Canada. Acta 1955, vol. III, 1714-1721.
- Diagnostico etiologico de las uveitis endogenas. *An. Soc. Mex. Ophtal.*, 1960, 33/3, 127-163.
- REDSTON E. — Recherches sur la pathogénie de l'ophtalmie sympathique. *Ann. d'Œ.*, 1956, 189, 53-64.
- REED, LINDSAY, SPEAKMAN. — Uvéo-encéphalite ou maladie de Vogt-Kovanagi Harada. *The Canadian Association Journal*, 1958, 6, 451-459.
- REED H. — Uvéo-encéphalites. *World Neurology*, 1960, août, 1 2, 173-181.
- REMKY H. — Contribution à l'étude des formes sévères d'uvéo-encéphalites. *An. Arch. d'Ophtal.*, 1954, 2, 748.
- ROUHER F., CANTAT M.A. — Aspect clinique d'une épidémie d'uvéo-méningite. *Ann. Oculist., Paris*, 1961, 194/7, 577-588.
- Mme SCHIFF-WERTHEIMER S., FORTIER J., MARIA J. — Méningo-encéphalite et uvéo-rétinite par virus herpétique : atteinte précoce des vaisseaux rétiens. *Société Française d'Ophtalmologie*, 1953, 66, 382-387.
- SELAHATTIN E. — Harada's disease. The first case reported in Turkey. *Am. Journ. of Opht.*, 1962, 53, 2, 368-371.
- SEZER E.N. — The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. *Am. Jour. of Opht.*, 1953, 36, 301-315.
- Further investigations on virus of Behçet's disease. *Am. Jour. of Opht.*, 1956, 41/1, 41-55.
- SILFVERSKIÖLD B.-P. — Recurrent uveit's (Behçet's Syndrome) and encephalo-mvelo-meningitis. *Act. Psych. Neurol., Copenhagen*, 1951, 26, 443-453.

- SIMONELLI M. — Syndrome uvéo-méningitique consécutif à une kérato-conjonctivite épidémique. *Giorn. It. Opht.*, 1948, 1/1, 23-35. *An. Arch. d'Opht.*, 1948, 438.
- STOLIAROVA L.-G. — Harada's Neuro-uveitis. *An. Opht. Literature*, 1960, XIII, 1/4, 490.
- SUGIURA S., FUKUDA M., EDA K. — Viral nature of Harada's and Vogt-Koyanagi's syndrome. *Acta Soc. Opht. Japan*, 1953, 57, 117-122. *An. Arch. d'Opht.*, 1954, 1, 303.
- SUKRU AKSEL I. — Au sujet d'une forme confusionnelle encéphalitique de la maladie de Behçet. Etude anatomo-clinique et électro-encéphalographique. *Revue Neurologique*, 1958, 2, 316-322.
- THIBAULT. — Syndrome de Behçet ou aphtose de Touraine. *Presse Médicale*, 1958, 66/44, 1000.
- THOMAS Ch., CORDIER, ALGAN. — La méningo-encéphalite au cours des uvéites. Confirmation expérimentale. *Bull. Soc. Opht. de France*, 1954, 536.
- THYGESON Ph., HOGAN M.-D., KIMURA S. — Observations on uveitis associated with viral disease. *Am. Opht. Society*, 1957, LV, 333-352.
- TOURAINE A. — L'Aphtose ; données récentes et synthèse. *Presse Médicale*, 1955, 63, 73, 1493-1495.
- TROPE R.-A., COETZEE C.-D. — Sympathetic Ophthalmia or the Vogt-Koyanagi Harada syndrome. *Med. Proc.*, 1961, 7, 71-72. *An. Opht. Literature*, 1961, XV, 1, 61.
- VANCEA P., LAZARESCU D. — Uvéo-méningo-encéphalite. *Arch. Ophtal., Paris*, 1958, 18/3, 373-374.
- VASQUEZ LEYVA A. — Uvéo-méningite, uvéo-encéphalite, syndrome de Vogt-Koyanagi Harada, pseudo-hypertension intracrânienne. Rapport de 3 cas. *Arch. Hosp. Univ., Habana*, 1959, 11, 215-231.
- VIANE A. — La méningo-myélo-encéphalite dans la maladie de Behçet. *Acta Neurolo. Psych. Belg.*, 1957, 57, 7, 599-638.
- WADIA N., WILLIAMS E. — Behçet's syndrome with neurological complications. *Brain*, 1957, 80, 1, 59-71.
- WITTY C.-W.-M. — Neurologic implications of Behçet's syndrome. *Neurology*, 1958, 8, 5, 369-373.
- YAMAGUCHI M. — Deux cas de maladie de Harada avec tableau de névrite rétrobulbaire aiguë. *Clin. Ophtal., Tokyo*, 1954, 8/6, 715-719.
- YAMAMOTO S. et coll. — Observation de taches pigmentées du fond d'œil avec évolution particulière qu'on voit dans la maladie de Harada. *Ganka Rinshe Iho*, 1961, 15/10, 1019 et 1041-1043.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse,
L. PAUFIQUE.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 11 Janvier 1963.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PLAN	13
CHAPITRE PREMIER. — Généralités	15
— Classification des inflammations du tractus uvéal	18
I. — La Maladie de Behçet	19
II. — Le Syndrome de Heerfordt	20
III. — La Maladie de Harada - le Syndrome de Vogt-Koyanagi - l'Ophtalmie Sympathique	21
— Problèmes étiologiques	23
1. — Maladie de Behçet	23
2. — Syndrome de Heerfordt	24
3. — Ophtalmie Sympathique	24
4. — Maladie de Vogt-Koyanagi et de Harada	25
CHAPITRE II. — La Maladie de Harada	27
A. — Etude clinique	27
1. — Tableau encéphalo-méningé	27
2. — Tableau ophtalmologique	28
3. — Signes associés	29
B. — Evolution	29
C. — Anatomo-pathologie	30
D. — Pathogénie	31
1. — Théorie allergique	32
Théorie neuro-endocrinienne	32
Théorie humorale	33
2. — L'uvéite est-elle primitive ou secondaire à la ménin- gite ?	33

CHAPITRE III. — Manifestations neurologiques de la Maladie de Harada et des uvéites postérieures voisines	35
A. — Manifestations neurologiques latentes	35
B. — Début aigu grippal	35
C. — Début aigu méningo-encéphalitique	36
D. — Tableau d'encéphalo-myélite disséminée	39
CHAPITRE IV. — Observation personnelle	43
A. — Observation clinique	43
B. — Examen anatomique	45
I. — Macroscopiquement	45
II. — Examen histologique	47
1. — Globe oculaire	47
2. — Encéphale	48
3. — Les méninges	53
CHAPITRE V. — L'Encéphalite nécrosante aiguë	55
A. — Etude clinique	56
B. — Anatomo-pathologie	56
I. — Macroscopiquement	57
II. — Topographie	57
III. — Aspect microscopique	57
C. — Discussion étiologique	58
CHAPITRE VI. — Discussions concernant la situation nosologique des uvéo-encéphalites	59
A. — Discussion anatomique de l'encéphalite	59
B. — Discussion du diagnostic ophtalmologique	61
C. — Discussion étiologique	62
I. — Etiologie virale	63
II. — Théorie d'auto-immunisation	63
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	65

